

0 / 523820  
PCT/JP03/10048

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

07.08.03

08 FEB 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 2 年 1 1 月 5 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 2 - 3 2 1 7 2 9  
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 2 1 7 2 9]

出 願 人  
Applicant(s): キッセイ薬品工業株式会社

REC'D 26 SEP 2003

WIPO PCT

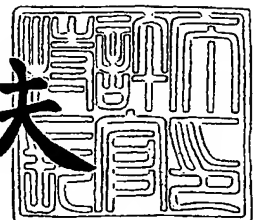
PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

2 0 0 3 年 9 月 1 2 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 7 5 0 9 3

【書類名】 特許願

【整理番号】 JP-A0240-1

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07H 17/02  
C07D231/12

【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市野溝木工 1-2-34 キッセイ第二青友寮

【氏名】 寺西 弘孝

【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市岡田下岡田 89-6

【氏名】 伏見 信彦

【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡三郷村明盛 415-1 カーサ 37A10  
2

【氏名】 米窪 滋

【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市岡田下岡田 1350-9 ドミール岡田 20  
1

【氏名】 清水 和夫

【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町有明 10388-2 グリーンハイ  
ツ富田 102

【氏名】 柴崎 利英

【発明者】

【住所又は居所】 長野県塩尻市広丘郷原 1763-189

【氏名】 伊佐治 正幸

## 【特許出願人】

【識別番号】 000104560  
【氏名又は名称】 キッセイ薬品工業株式会社  
【代表者】 神澤 陸雄  
【電話番号】 0263-25-9081

## 【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002-232074  
【出願日】 平成14年 8月 8日

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 066017  
【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

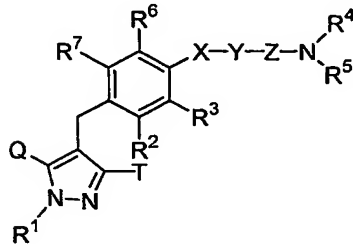
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピラゾール誘導体、それを含有する医薬組成物、その医薬用途  
およびその製造中間体

【特許請求の範囲】

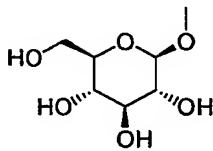
【請求項 1】 一般式

【化 1】



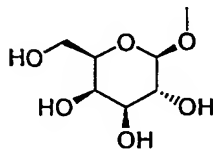
〔式中の R<sup>1</sup> は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ヒドロキシ（C<sub>2-6</sub>アルキル）基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基および C<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基および C<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよいアリール（C<sub>1-6</sub>アルキル）基であり、Q および T はどちらか一方が式

【化 2】



または式

【化 3】



で表される基であり、他方が C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、C<sub>1-</sub>



6アルコキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり、R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>2-6</sub>アルコキシ) 基、または一般式-A-R<sup>8</sup> (式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、-OCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-であり、R<sup>8</sup>はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である) で表される基であり、Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり、Yは単結合、C<sub>1-6</sub>アルキレン基またはC<sub>2-6</sub>アルケニレン基であり (但し、単結合の場合、Xは単結合である)、Zはカルボニル基またはスルホニル基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または下記の置換基群 (i) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基およびヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成し、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり、

置換基群 (i) は、水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ウレイド基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) スルファミド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、一般式-CON (R<sup>9</sup>) R<sup>10</sup> (式中のR<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アル

キル) } アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ウレイド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基およびヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成する) で表される基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基およびヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基、および置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>芳香族環状アミノ基である]

で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項2】 R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>が水素原子である、請求項1記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項3】 Xが単結合であり、Yがトリメチレン基である、請求項2記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項4】 請求項1記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

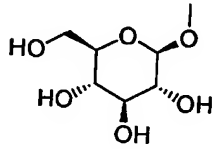
【請求項5】 R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>が水素原子である、請求項4記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項6】 Xが単結合であり、Yがトリメチレン基である、請求項5記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項7】 QおよびTはどちらか一方が、4位の水酸基がグルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基で置換されているか、6位の水酸基がグルコピ

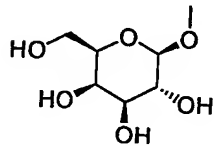
ラノシル基、C<sub>2</sub>-7アシル基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ（C<sub>2</sub>-7アシル）基、C<sub>2</sub>-7アルコキシカルボニル（C<sub>2</sub>-7アシル）基、C<sub>2</sub>-7アルコキシカルボニル基またはC<sub>1</sub>-6アルコキシ（C<sub>2</sub>-7アルコキシカルボニル）基で置換されている、式

【化4】



または式

【化5】



で表される基である、請求項1記載のプロドラッグ。

【請求項8】 請求項1～7の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項9】 請求項1～7の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1活性阻害剤。

【請求項10】 請求項1～7の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する食後高血糖抑制剤。

【請求項11】 請求項1～7の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤。

【請求項12】 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、

請求項 11 記載の予防または治療剤。

【請求項 13】 請求項 1～7 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤。

【請求項 14】 剤形が徐放性製剤である、請求項 8 記載の医薬組成物。

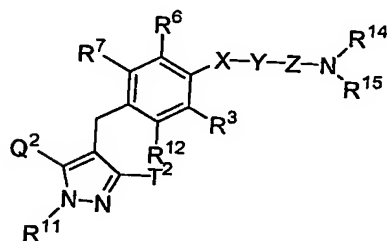
【請求項 15】 剤形が徐放性製剤である、請求項 9～13 の何れかに記載の製剤。

【請求項 16】 (A) 請求項 1～7 の何れかに記載のピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および (B) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ピモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブレート系化合物、 $\beta$ 3-アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイム A : コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグ

リセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha 2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤を組合わせてなる医薬。

【請求項 17】 一般式

【化 6】



〔式中の  $R^{11}$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ ( $C_{2-6}$  アルキル) 基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル ( $C_{1-6}$  アルキル) 基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{1-6}$  アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{1-6}$  アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$  アルキル) 基であり、 $Q^2$  および  $T^2$  はどちらか一方が 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ基または 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ基であり、他方が  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基、 $C_{1-6}$  アルコキシ

(C<sub>1-6</sub>アルキル) 基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり、R<sup>12</sup>は水素原子、ハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>2-6</sub>アルコキシ) 基、または一般式-A-R<sup>18</sup> (式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、-OCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-であり、R<sup>18</sup>はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、保護基を有していてもよいヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である) で表される基であり、Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり、Yは単結合、C<sub>1-6</sub>アルキレン基またはC<sub>2-6</sub>アルケニレン基であり (但し、単結合の場合、Xは単結合である)、Zはカルボニル基またはスルホニル基であり、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または下記の置換基群 (i i) から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成し、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり、

置換基群 (i i) は、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ [ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ウレイド基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) スルファミド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ

基、C1-6アルキルスルホニルアミノ基、一般式-CON(R<sup>19</sup>)R<sup>20</sup>(式中のR<sup>19</sup>およびR<sup>20</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ[ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)]アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)ウレイド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成する)で表される基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基、および置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>芳香族環状アミノ基である]で表されるピラゾール誘導体またはその塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品として有用なピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、その医薬用途およびその製造中間体に関するものである。

【0002】

さらに詳しく述べれば、本発明は、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症又は肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な、ヒトSGL

T1 活性阻害作用を有するピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物、その医薬用途およびその製造中間体に関するものである。

### 【0003】

#### 【従来の技術】

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的实施が困難な場合、薬物療法が併用されている。また、糖尿病の治療により慢性合併症の発症や進展を阻止するためには、長期に亘る厳格な血糖コントロールが必要であることが大規模臨床試験により確認されている（例えば、非特許文献1及び2参照）。更には、耐糖能異常や大血管障害に関する多くの疫学研究は、糖尿病に加え、境界型である耐糖能異常も大血管障害のリスク因子であることを示しており、食後高血糖是正の必要性が着目されている（例えば、非特許文献3参照）。

### 【0004】

現在、近年の糖尿病患者数の急増を背景に糖尿病治療薬として種々の薬剤が開発されており、特に、食後高血糖改善のためには小腸における糖質の消化・吸収を遅延させる $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬などが使用されている。また、その一つであるアカルボースは、耐糖能異常者に適応することにより、糖尿病の発症を予防又は遅延させる効果があることが報告されている（例えば、非特許文献4参照）。しかしながら、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は、単糖であるグルコース摂取による血糖上昇には作用しないため（例えば、非特許文献5参照）、最近における食事の糖質構成の変化に伴い、更に広範な糖質吸収阻害作用を示す薬剤の開発が囑望されている。

### 【0005】

一方、糖質の吸収を司る小腸には、SGLT1（ナトリウム依存性グルコース輸送担体1）が存在することが知られている。また、ヒトSGLT1の先天性異常による機能不全の患者ではグルコース及びガラクトースの吸収が不良となることが報告されており（例えば、非特許文献6～8参照）、SGLT1はグルコー



スとガラクトースの吸収に関与することが確認されている（例えば、非特許文献 9 及び 10 参照）。

#### 【0006】

更に、OLETF ラットやストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいて SGLT1 の mRNA や蛋白が増加し、グルコース等の吸収が亢進していることが確認されている（例えば、非特許文献 11 及び 12 参照）。また、糖尿病患者は、一般的に糖質の消化・吸収が亢進しており、例えば、ヒト小腸において、SGLT1 の mRNA や蛋白が高発現していることが確認されている（例えば、非特許文献 13 参照）。

#### 【0007】

それ故、ヒト SGLT1 を阻害することにより小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特に、上記作用機作に基づき糖質吸収を遅延させて食後高血糖の是正が可能であると考えられる。また、糖尿病患者における糖質吸収の亢進は、小腸における SGLT1 の増加に起因していると予想されることから、糖尿病の予防治療には強力なヒト SGLT1 活性阻害作用を有する薬剤の早期開発が待望される。

#### 【0008】

##### 【非特許文献 1】

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 「N. Engl. J. Med.」, 1993 年 9 月, 第 329 巻, 第 14 号, p. 977-986

##### 【非特許文献 2】

UK Prospective Diabetes Study Group, 「Lancet」, 1998 年 9 月, 第 352 巻, 第 9131 号, p. 837-853

##### 【非特許文献 3】

富永真琴, 「内分泌・糖尿病科」, 2001 年 11 月, 第 13 巻, 第 5 号, p. 534-542

##### 【非特許文献 4】

Jean-Louis Chiasson、外 5 名, 「Lancet」, 2002 年 6 月, 第 359 巻, 第 9323 号, p. 2072-2077

## 【非特許文献5】

小高裕之、外3名, 「日本栄養・食糧学会誌」, 1992年, 第45巻, p.  
27

## 【0009】

## 【非特許文献6】

馬場忠雄、外1名, 「別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ」, 1998年,  
第19号, p. 552-554

## 【非特許文献7】

笠原道弘、外2名, 「最新医学」, 1996年1月, 第51巻, 第1号, p.  
84-90

## 【非特許文献8】

土屋友房、外1名, 「日本臨床」, 1997年8月, 第55巻, 第8号, p.  
2131-2139

## 【非特許文献9】

金井好克, 「腎と透析」, 1998年12月, 第45巻, 臨時増刊号, p.  
232-237

## 【非特許文献10】

E.Turk、外4名, 「Nature」, 1991年3月, 第350巻, p. 354-  
356

## 【0010】

## 【非特許文献11】

Y. Fujita、外5名, 「Diabetologia」, 1998年, 第41巻, p. 145  
9-1466

## 【非特許文献12】

J.Dyer、外5名, 「Biochem. Soc. Trans.」, 1997年, 第25巻, p.  
479S

## 【非特許文献13】

J.Dyer、外4名, 「Am. J. Physiol.」, 2002年2月, 第282巻, 第  
2号, p. G241-G248

## 【0011】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、ヒト SGLT1 活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害することにより、優れた血糖値の上昇抑制作用を発現する新規な化合物を提供するものである。

## 【0012】

## 【課題を解決するための手段】

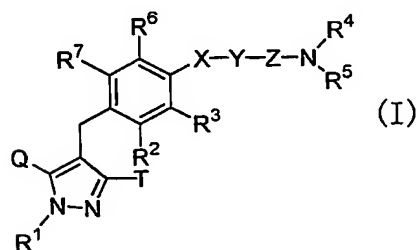
本発明者らは、ヒト SGLT1 活性阻害作用を発現する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、下記一般式 (I) で表されるある種のピラゾール誘導体が、下記の如く小腸においてヒト SGLT1 阻害活性を示し、優れた血糖値の上昇抑制作用を発揮するという知見を得、本発明を成すに至った。

## 【0013】

即ち、本発明は、

(1) 一般式

【化7】

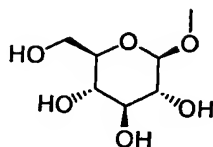


## 【0014】

〔式中の R<sup>1</sup> は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、ヒドロキシ (C<sub>2-6</sub>アルキル) 基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基および C<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基および C<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1～3 個有していてもよいアリール (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基であり、Q および T はどちらか一方が式

【0015】

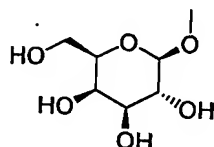
【化8】



【0016】

または式

【化9】



【0017】

で表される基であり、他方がC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり、R<sup>2</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ハロ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、ハロ（C<sub>1-6</sub>アルコキシ）基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>1-6</sub>アルコキシ）基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル（C<sub>2-6</sub>アルコキシ）基、または一般式-A-R<sup>8</sup>（式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、-OCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-であり、R<sup>8</sup>はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ハロ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、ヒドロキシ（C<sub>1-6</sub>アルキル）基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である）で表される基であり、Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり、Yは単結合、C<sub>1-6</sub>アルキレン基またはC<sub>2-6</sub>アルケニレン基であり（但し、単結合の場合、Xは単結合である）、Zはカルボニル基またはスルホニル基であり、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または下記の置

換基群 (i) から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C<sub>1-6</sub>アルキル基およびヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成し、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>および R<sup>7</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基または C<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり、

置換基群 (i) は、水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ウレイド基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) スルファミド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、一般式 -CON(R<sup>9</sup>)R<sup>10</sup> (式中の R<sup>9</sup>および R<sup>10</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として水酸基、アミノ基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、モノまたはジ [ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル)] アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ウレイド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよい C<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基として C<sub>1-6</sub>アルキル基およびヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成する) で表される基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基および C<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子および C<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基として C<sub>1-6</sub>アルキル基およびヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有していてもよい C<sub>2-6</sub>環状アミノ基、および置換基として C<sub>1-6</sub>アルキル基を有していてもよい C<sub>1-4</sub>芳香族環状アミノ基である]

で表されるピラゾール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ;

(2) R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>および R<sup>7</sup>が水素原子である、前記一般式 (I) 記載のピラゾー

ル誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

(3)  $R^3$ 、 $R^6$ および $R^7$ が水素原子であり、Xが単結合であり、Yがトリメチレン基である、前記一般式 (I) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

(4) 前記一般式 (I) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩；

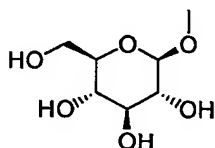
(5)  $R^3$ 、 $R^6$ および $R^7$ が水素原子である、前記一般式 (I) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩；

(6)  $R^3$ 、 $R^6$ および $R^7$ が水素原子であり、Xが単結合であり、Yがトリメチレン基である、前記一般式 (I) 記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩；

(7) QおよびTはどちらか一方が、4位の水酸基がグルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基で置換されているか、6位の水酸基がグルコピラノシル基、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{2-7}$ アシル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル ( $C_{2-7}$ アシル) 基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基または $C_{1-6}$ アルコキシ ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基で置換されている、式

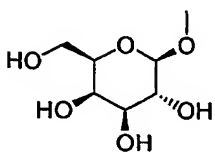
【0018】

【化10】



【0019】

【化11】



で表される基である、前記一般式 (I) 記載のピラゾール誘導体のプロドラッグ等に関するものである。

【0020】

本発明は、前記(1)～(7)記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

#### 【0021】

また、本発明は、前記(1)～(7)記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する、ヒトSGLT1活性阻害剤、食後高血糖抑制剤、高血糖症に起因する疾患(糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患等)の予防又は治療剤、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤、及びそれらの徐放性製剤に関するものである。

#### 【0022】

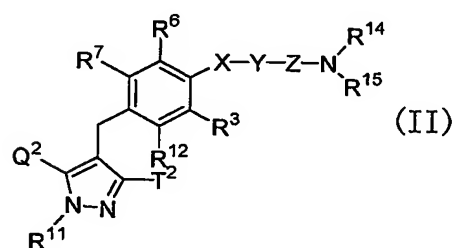
本発明は、(A)前記(1)～(7)記載のピラゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、および(B)インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リノクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子

、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合わせてなる医薬に関するものである。

## 【0023】

更には、本発明は、一般式

## 【化12】



## 【0024】

〔式中のR<sup>11</sup>は水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>2-6</sub>アルキル)基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基



およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール(C<sub>1-6</sub>アルキル)基であり、Q<sup>2</sup>およびT<sup>2</sup>はどちらか一方が2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ基または2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ基であり、他方がC<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基であり、R<sup>12</sup>は水素原子、ハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>2-6</sub>アルコキシ)基、または一般式-A-R<sup>18</sup>(式中のAは単結合、酸素原子、メチレン基、エチレン基、-OCH<sub>2</sub>-または-CH<sub>2</sub>O-であり、R<sup>18</sup>はC<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、保護基を有していてもよいカルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、シアノ基およびニトロ基から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいアリール基、または置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基である)で表される基であり、Xは単結合、酸素原子または硫黄原子であり、Yは単結合、C<sub>1-6</sub>アルキレン基またはC<sub>2-6</sub>アルケニレン基であり(但し、単結合の場合、Xは単結合である)、Zはカルボニル基またはスルホニル基であり、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または下記の置換基群(i i)から選択される同種または異種の基を1～3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基から選択され

る基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成し、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基またはC<sub>1-6</sub>アルコキシ基であり、

置換基群 (i i) は、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ [ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ウレイド基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) スルファミド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、一般式-CON (R<sup>19</sup>) R<sup>20</sup> (式中のR<sup>19</sup>およびR<sup>20</sup>は同一でも異なってもよく、それぞれ、水素原子、または置換基として保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、保護基を有していてもよいモノまたはジ [ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル)] アミノ基、ウレイド基、モノまたはジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ウレイド基、C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基およびカルバモイル基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか、または両者が結合して隣接する窒素原子と共に、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基を形成する) で表される基、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基、C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基、置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基およびC<sub>1-6</sub>アルコキシ基から選択される同種または異種の基を1~3個有していてもよいアリール基、置換基としてハロゲン原子およびC<sub>1-6</sub>アルキル基から選択される基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基および保護基を有していてもよいヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基から選択される基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>環状アミノ基、および置換基としてC<sub>1-6</sub>アルキル基を有していてもよいC<sub>1-4</sub>芳香族環状アミノ基である] で表されるピラゾール誘導体またはその塩に関するものである。

【0025】

本発明において、C<sub>1-6</sub>アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1,1-ジメチルエチレン基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、水酸基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>2-6</sub>アルキル基とは、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいい、ヒドロキシ(C<sub>2-6</sub>アルキル)基とは、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基等の水酸基で置換された上記C<sub>2-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルコキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基とは、メトキシメトキシ基等の上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。C<sub>2-6</sub>アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。C<sub>2-6</sub>アルケニレン基とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2～6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基とは、アリルオキシ基等の不飽和結合を有する上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(メトキシ基を除く)をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチ

オ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ〔ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)〕アミノ基とは、上記ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)ウレイド基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でモノ置換されたウレイド基或いは異種又は同種の上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)スルファミド基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でモノ置換されたスルファミド基或いは異種又は同種の上記C<sub>1-6</sub>アルキル基でジ置換されたスルファミド基をいう。C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2～7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基で置換されたアミノ基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基とは、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルホニル基で置換されたアミノ基をいう。C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基をいう。C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、上記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>3-7</sub>シクロアルキル(C<sub>2-6</sub>アルコキシ)基とは、上記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(メトキシ基を除く)をいう。C<sub>2-6</sub>ヘテロシクロアルキル基とは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を1～2個結合部位以外の環内に含む上記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基をいう。ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基等の異種

または同種の 1～5 個の上記ハロゲン原子で置換された上記 C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。ハロ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基とは、異種または同種の 1～5 個の上記ハロゲン原子で置換された上記 C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数 2～7 の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。アリール基とは、フェニル基、ナフチル基等の 1～3 環性の芳香族炭化水素基をいう。アリール (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、上記アリール基で置換された上記 C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。ヘテロアリール基とは、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラゾール、フラザン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される同種または異種のヘテロ原子を 1～4 個結合部位以外の環内に含む 5 又は 6 員環のヘテロアリール基をいう。C<sub>2-6</sub>環状アミノ基とは、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1-アジリジニル基、1-アゼチジニル基、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、1-イミダゾリジニル基、1-ピペラジニル基、ピラゾリジニル基等の、結合部位の窒素原子の他に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される 1 個のヘテロ原子を環内に有していてもよい、炭素数 2～6 の 5 又は 6 員環の単環性アミノ基をいう。C<sub>1-4</sub>芳香族環状アミノ基とは、1-イミダゾリル基、1-ピロリル基、ピラゾリル基、1-テトラゾリル基等の、結合部位の窒素原子の他に窒素原子を 1～3 個環内に有していてもよい、炭素数 1～4 の 5 員環の芳香族単環性アミノ基をいう。水酸基の保護基とは、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基等の

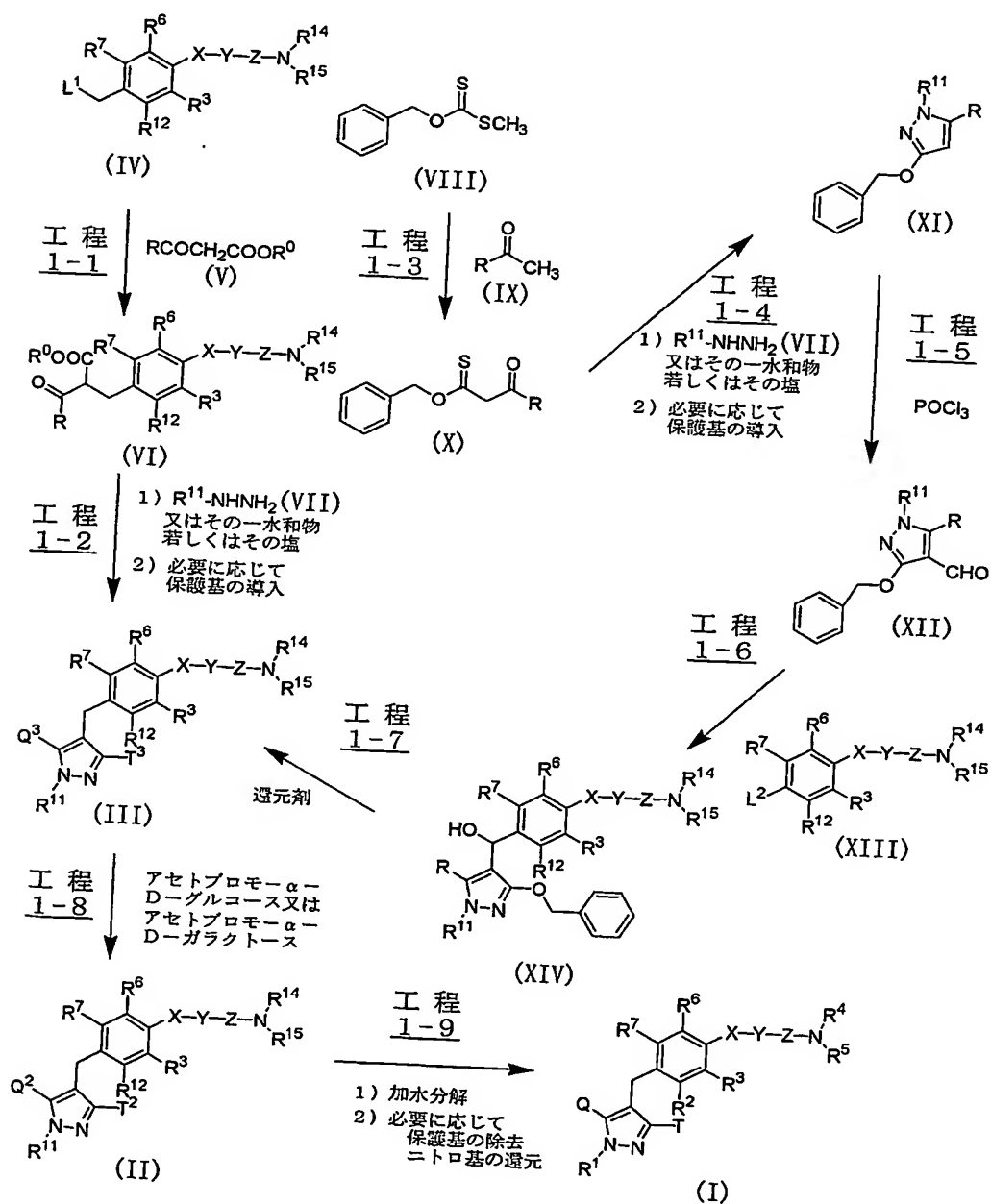
一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。カルボキシ基の保護基とは、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基の保護基をいう。

【0026】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することができる。

【0027】

【化13】



## 【0028】

(式中の $L^1$ はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、 $L^2$ は $MgBr$ 、 $MgCl$ 、 $MgI$ 、 $ZnI$ 、 $ZnBr$ 、 $ZnCl$ またはリチウム原子であり、 $R$ は $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ( $C_{1-6}$ アルキル)基、 $C_{1-6}$ アルコキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基または $C_{3-7}$ シクロアルキル基であり、 $R^0$ は $C_{1-6}$ アルキル基であり、 $Q^3$ および $T^3$ はどちらか一方が水酸基であり、他方が $C_{1-6}$ アルキル基、ハロ( $C_{1-6}$ アルキル)基、 $C_{1-6}$ アルコキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基または $C_{3-7}$ シクロアルキル基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $Q$ 、 $Q^2$ 、 $T$ 、 $T^2$ 、 $X$ 、 $Y$ および $Z$ は前記と同じ意味をもつ)

## 【0029】

## 工程 1-1

前記一般式(IV)で表されるベンジル化合物を前記一般式(V)で表されるケト酢酸エステルと、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシドなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式(VI)で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げるができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

## 【0030】

## 工程 1-2

前記一般式(VI)で表される化合物を前記一般式(VII)で表されるヒドラジン化合物又はその一水和物若しくはその塩と不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下に縮合させた後、必要に応じて常法に従い水酸基に保護基を導入することにより前記一般式(III)で表されるベンジルピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N

, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等を挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。尚、得られた前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換した後、次工程において使用することもできる。

### 【0031】

#### 工程 1-3

前記一般式 (V I I I) で表されるジチオ炭酸エステル化合物を前記一般式 (I X) で表されるケトン化合物と、不活性溶媒中、ナトリウムアミドなどの塩基の存在下に縮合させることにより前記一般式 (X) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、トルエンなどを挙げることができる。反応温度は通常-20℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

### 【0032】

#### 工程 1-4

前記一般式 (X) で表される化合物を前記一般式 (V I I) で表されるヒドラジン化合物又はその一水和物若しくはその塩と、不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下に縮合させた後、必要に応じて常法に従い水酸基に保護基を導入することにより前記一般式 (X I) で表されるベンジルオキシピラゾール誘導体を製造することができる。縮合反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、アセトニトリルなどを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～1日間である。

### 【0033】

#### 工程 1-5

前記一般式 (X I) で表される化合物をオキシ塩化リンおよびN, N-ジメチルホルムアミドを用いて、各種溶媒中、V i l s m e i e r 反応を行うことによ



り前記一般式 (X I I) で表されるピラゾールアルデヒド誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミドなどを挙げることができる。反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 【0034】

##### 工程 1-6

前記一般式 (X I I) で表される化合物と前記一般式 (X I I I) で表されるグリニャール試薬、R e f o r m a t s k y 試薬またはリチウム試薬を、不活性溶媒中で縮合させることにより前記一般式 (X I V) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 -78℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 【0035】

##### 工程 1-7

前記一般式 (X I V) で表される化合物を、不活性溶媒中、塩酸等の酸の存在下または非存在下、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元し、前記一般式 (X I V) で表される化合物が硫黄原子を含む場合は、必要に応じて更にトリフルオロ酢酸およびジメチルスルフィドの水溶液中、通常 0℃～還流温度にて 30 分間～1 日間酸処理することにより前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、イソプロパノール、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。尚、得られた前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換した後、次工程において使用することもできる。

#### 【0036】

## 工程 1-8

(1) 前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体において  $Q^3$  または  $T^3$  の何れかが  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基または  $C_{3-7}$  シクロアルキル基である場合、相当する前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトブロモ- $\alpha$ -D-グルコースまたはアセトブロモ- $\alpha$ -D-ガラクトースを用いて、不活性溶媒中、炭酸銀、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより相当する本発明の前記一般式 (I I) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

## 【0037】

(2) 前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体において  $Q^3$  または  $T^3$  の何れかがハロ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基である場合、相当する前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトブロモ- $\alpha$ -D-グルコースまたはアセトブロモ- $\alpha$ -D-ガラクトースを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより相当する本発明の前記一般式 (I I) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

## 【0038】

(3) 前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体において  $Q^3$  または  $T^3$  の何れかが  $C_{2-6}$  アルキル基、 $C_{1-6}$  アルコキシ ( $C_{1-6}$  アルキル) 基または  $C_{3-7}$  シクロアルキル基である場合、相当する前記一般式 (I I I) で表されるベンジルピラゾール誘導体をアセトブロモ- $\alpha$ -D-グルコースまたはアセトブロモ- $\alpha$ -D-ガラクトースを用いて、水を含む不活性溶媒中、水酸化ナト

リウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基およびベンジルトリ（*n*-ブチル）アンモニウムクロリド、ベンジルトリ（*n*-ブチル）アンモニウムブロミド、テトラ（*n*-ブチル）アンモニウム硫酸水素塩などの相間移動触媒の存在下に配糖化させることによって相当する本発明の前記一般式（I I）で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、ベンゾトリフルオリド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 【0039】

尚、得られた前記一般式（I I）で表される配糖化されたベンジルピラゾール誘導体は常法に従い適宜その塩に変換して分離した後、次工程において使用してもよい。

#### 【0040】

##### 工程 1-9

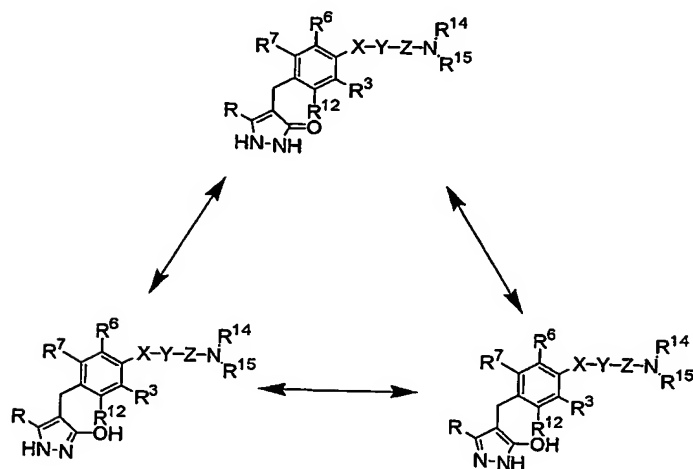
前記一般式（I I）で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて保護基の除去またはニトロ基の還元を行うことにより、本発明の前記一般式（I）で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。上記の如く、加水分解後、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>及び／又は R<sup>15</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。更に、R<sup>2</sup>にニトロ基を有する前記一般式（I）の化合物の場合は、上記反応終了後、常法に従い、別途酢酸エチルなどの不活性溶媒中、酸化白金などの白金系触媒を用いて通常室温～還流温度で通常 30 分間～1 日間接触還元することにより相当するアミノ基を有する化合物に導くこともできる。

#### 【0041】

尚、出発原料である前記一般式 (I I I) で表される化合物の内、 $R^{11}$  が水素原子である化合物には、以下に示す 3 種類の互変異性体が存在し、反応条件の相違により状態が変化するが、前記一般式 (I I I) で表される化合物には何れの化合物も含まれる。

【0042】

【化 14】



【0043】

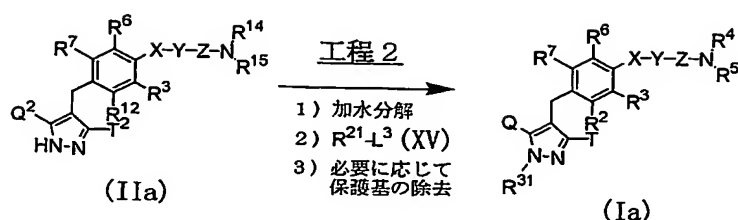
(式中の  $R$ 、 $R^3$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $X$ 、 $Y$  および  $Z$  は前記と同じ意味をもつ)

【0044】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^1$  が  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、ヒドロキシ ( $C_{2-6}$  アルキル) 基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル ( $C_{1-6}$  アルキル) 基または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{1-6}$  アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1 ~ 3 個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$  アルキル) 基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

【0045】

## 【化15】



## 【0046】

(式中の  $L^3$  はハロゲン原子、メシルオキシ基、トシルオキシ基等の脱離基であり、 $R^{21}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、保護基を有していてもよいヒドロキシ ( $C_{2-6}$  アルキル) 基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル ( $C_{1-6}$  アルキル) 基または環置換基としてハロゲン原子、保護基を有していてもよい水酸基、保護基を有していてもよいアミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{1-6}$  アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$  アルキル) 基であり、 $R^{31}$  は  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、ヒドロキシ ( $C_{2-6}$  アルキル) 基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル基、 $C_{3-7}$  シクロアルキル ( $C_{1-6}$  アルキル) 基または環置換基としてハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$  アルキル基および  $C_{1-6}$  アルコキシ基から選択される同種または異種の基を 1~3 個有していてもよいアリール ( $C_{1-6}$  アルキル) 基であり、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $Q$ 、 $Q^2$ 、 $T$ 、 $T^2$ 、 $X$ 、 $Y$  および  $Z$  は前記と同じ意味をもつ)

## 【0047】

## 工程2

前記一般式 (IIa) で表される化合物を前記工程 1-9 と同様の方法により加水分解した後、前記一般式 (XV) で表されるアルキル化剤を用いて、不活性溶媒中、炭酸セシウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下、必要に応じて触媒量のヨウ化ナトリウムの存在下に  $N$ -アルキル化し、保護基を有する化合物の場合は、更に必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (Ia) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。  $N$ -アルキル化反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、エタノール、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、 $N$ ,  $N$ -ジメチル

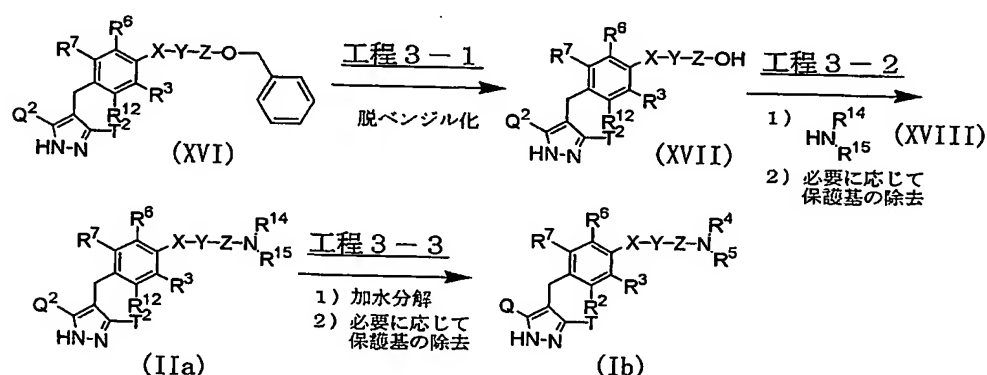
ホルムアミド、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

## 【0048】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、 $R^1$ が水素原子である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

## 【0049】

## 【化16】



## 【0050】

(式中の $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $Q$ 、 $Q^2$ 、 $T$ 、 $T^2$ 、 $X$ 、 $Y$ および $Z$ は前記と同じ意味をもつ)

## 【0051】

## 工程 3-1

前記一般式(XVI)で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元してベンジル基を除去することにより、前記一般式(XVII)で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

## 【0052】

## 工程 3-2

前記一般式 (X V I I) で表される化合物を不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (X V I I I) で表されるアミン誘導体と縮合させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I I a) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

#### 【0053】

##### 工程 3-3

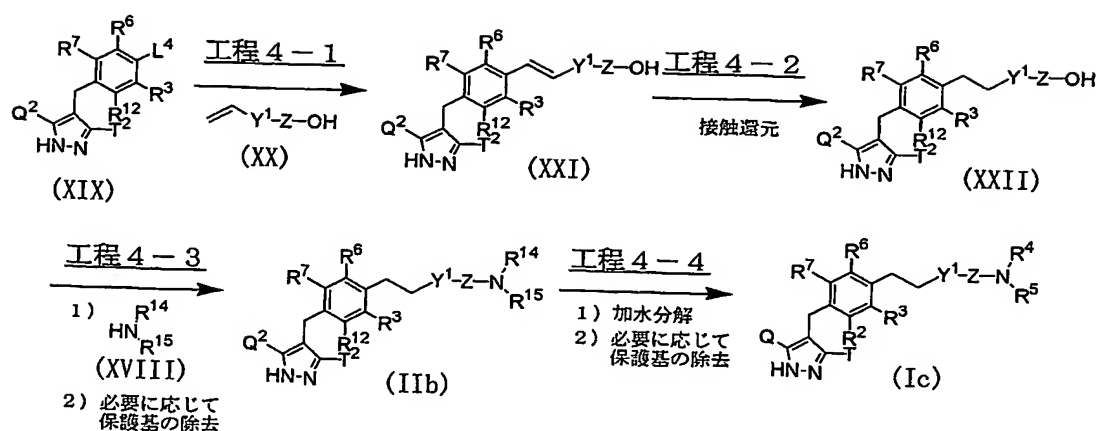
前記一般式 (I I a) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I b) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。工程 1-9 同様、加水分解後、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>及び／又は R<sup>15</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

#### 【0054】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、R<sup>1</sup>が水素原子であり、X が単結合であり、Y が C<sub>2-6</sub>アルキレン基又は C<sub>2-6</sub>アルケニレン基である化合物は、例えば、以下の方法に従い製造することもできる。

#### 【0055】

## 【化 17】



## 【0056】

(式中の  $\text{L}^4$  は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホンオキシ基等の脱離基であり、 $\text{Y}^1$  は単結合又は  $\text{C}_{1-4}$  アルキレン基であり、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ 、 $\text{Q}$ 、 $\text{Q}^2$ 、 $\text{T}$ 、 $\text{T}^2$  および  $\text{Z}$  は前記と同じ意味をもつ)

## 【0057】

## 工程 4-1

前記一般式 (XIX) で表されるピラゾール誘導体を前記一般式 (XX) で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、フッ化セシウムなどの塩基の存在下に *Heck* 反応を行うことにより、前記一般式 (XXI) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常  $0^\circ\text{C}$  ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間 ~ 2 日間である。



## 【0058】

## 工程 4-2

前記一般式 (X X I) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、前記一般式 (X X I) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

## 【0059】

## 工程 4-3

前記一般式 (X X I I) で表される化合物を不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (X V I I I) で表されるアミン誘導体と縮合させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I I b) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

## 【0060】

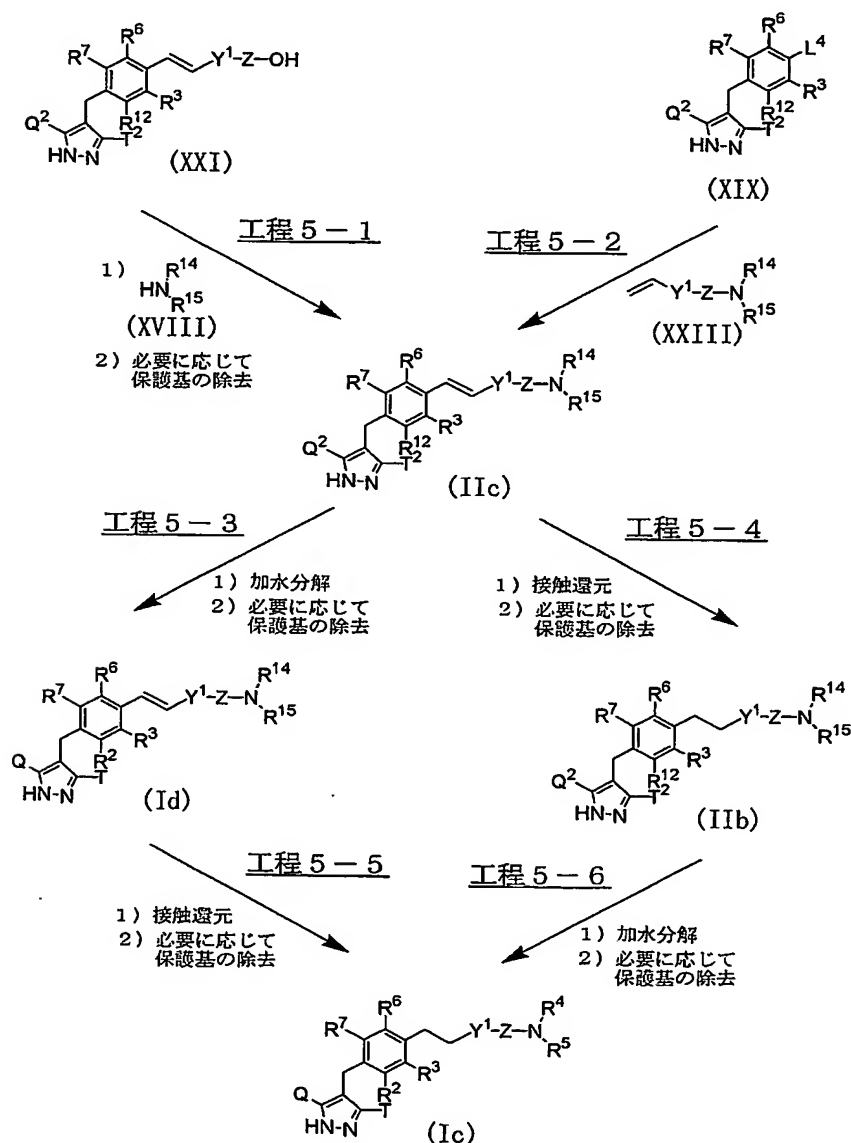
## 工程 4-4

前記一般式 (I I b) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基の除去することにより、本発明の前記一般式 (I c) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、

水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げる  
ことができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する  
原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。  
工程 1-9 同様、加水分解後、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>及び／又は R<sup>15</sup>に保護基を有する化合  
物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

【0061】

【化18】



【0062】

(式中の L<sup>4</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、Q、Q<sup>2</sup>、T

、T<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>およびZは前記と同じ意味をもつ)

【0063】

工程 5-1

前記一般式 (X X I) で表される化合物を不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (X V I I I) で表されるアミン誘導体と縮合させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I I c) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

【0064】

工程 5-2

前記一般式 (X I X) で表されるピラゾール誘導体を前記一般式 (X X I I I) で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウム *t e r t*-ブトキシド、カリウム *t e r t*-ブトキシド、フッ化セシウムなどの塩基の存在下に H e c k 反応を行うことにより、本発明の前記一般式 (I I c) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

## 【0065】

## 工程 5-3

前記一般式 (I I c) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基の除去することにより、本発明の前記一般式 (I d) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。工程 1-9 同様、加水分解後、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup> 及び／又は R<sup>15</sup> に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

## 【0066】

## 工程 5-4

前記一般式 (I I c) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、前記一般式 (I I b) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

## 【0067】

## 工程 5-5

前記一般式 (I d) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、本発明の前記一般式 (I c) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なる

が、通常 1 時間～2 日間である。

#### 【0068】

##### 工程 5-6

前記一般式 (I I b) で表される化合物をアルカリ加水分解させた後、必要に応じて常法に従い適宜処理して保護基の除去することにより、本発明の前記一般式 (I c) で表されるピラゾール誘導体を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げる事ができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。工程 1-9 同様、加水分解後、R<sup>12</sup>、R<sup>14</sup>及び／又は R<sup>15</sup>に保護基を有する化合物の場合は、常法に従い適宜処理して保護基を除去することができる。

#### 【0069】

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

#### 【0070】

本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、N-メチル-D-グルカミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げる事ができる。

#### 【0071】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物には、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

#### 【0072】

本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体が存在するが、本発明においてはシス (Z) 体の化合物またはトランス (E) 体の化合物のいずれの化合物を使用してもよい。

#### 【0073】

本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体およびそのプロドラッグのうち、グルコピラノシルオキシ部分又はガラクトピラノシルオキシ部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、R配置の化合物とS配置の化合物の2種類の光学異性体が存在するが、本発明においてはいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

#### 【0074】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式 (I) で表される化合物における水酸基 (グルコピラノシル部分又はガラクトピラノシル部分の水酸基、場合により R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>やR<sup>5</sup>に存在する水酸基)、環状アミノ基 (R<sup>1</sup>が水素原子の場合) およびアミノ基 (R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>やR<sup>5</sup>がアミノ基を有する置換基である場合) から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基やアミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>2-7</sub>アシル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>2-7</sub>アシル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) 基等を挙げることができ、環状アミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>2-7</sub>アシル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>2-7</sub>アシル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) 基、(C<sub>2-7</sub>アシルオキシ) メチル基、1

ー (C<sub>2-7</sub>アシルオキシ) エチル基、(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) オキシメチル基、1-[(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) オキシ] エチル基、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル) オキシカルボニルオキシメチル基、1-[(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル) オキシカルボニルオキシ] エチル基等を挙げることができる。C<sub>2-7</sub>アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアシル基をいい、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>2-7</sub>アシル) 基とは、前記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換された上記C<sub>2-7</sub>アシル基をいい、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>2-7</sub>アシル) 基とは、前記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換された上記C<sub>2-7</sub>アシル基をいい、C<sub>1-6</sub>アルコキシ (C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) 基とは、前記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換された前記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基をいい、(C<sub>2-7</sub>アシルオキシ) メチル基とは、上記C<sub>2-7</sub>アシル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-(C<sub>2-7</sub>アシルオキシ) エチル基とは、上記C<sub>2-7</sub>アシル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいい、(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) オキシメチル基とは、前記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-[(C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) オキシ] エチル基とは、前記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいう。また、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル) オキシカルボニル基とは、前記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基を有する環状アルコキシカルボニル基をいい、(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル) オキシカルボニルオキシメチル基とは、上記 (C<sub>3-7</sub>シクロアルキル) オキシカルボニル基でO-置換されたヒドロキシメチル基をいい、1-[(C<sub>3-7</sub>シクロアルキル) オキシカルボニルオキシ] エチル基とは、上記 (C<sub>3-7</sub>シクロアルキル) オキシカルボニル基でO-置換された1-ヒドロキシエチル基をいう。更には、プロドラッグを構成する基として、グルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基を挙げることができ、例えば、グルコピラノシルオキシ基又はガラクトピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが好ましく、グルコピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが更に好ましい。

【0075】

本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体は、例えば、下記ヒト SGLT1 活性阻害作用確認試験において、強力なヒト SGLT1 活性阻害作用を示し、またラットを用いた血糖値上昇抑制作用確認試験において優れた血糖値の上昇抑制作用を発揮した。このように、本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体は、小腸において優れた SGLT1 活性阻害作用を発現し、血糖値の上昇を顕著に抑制することができる。それ故、本発明の前記一般式 (I) で表されるピラゾール誘導体、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグは、食後高血糖抑制剤、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤、並びに小腸における SGLT1 活性に関連する、例えば、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症（例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症）、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤として極めて有用である。

#### 【0076】

また、本発明の化合物は、SGLT1 活性阻害薬以外の少なくとも 1 種の薬剤と適宜組み合わせることもできる。本発明の化合物と組み合わせる使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール (D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物 (advanced glycation endproducts) 生成阻害薬、プロテインキ



ナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ (N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid-dipeptidase) 阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子 (PDGF)、血小板由来成長因子 (PDGF) 類縁体 (例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子 (EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル (bimocromol)、スロデキシド (sulodexide)、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta$ 3-アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha$ 2-アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿アルカリ化薬等を挙げることができる。

#### 【0077】

本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

## 【0078】

本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用するSGLT1活性阻害薬以外の薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

## 【0079】

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

## 【0080】

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isagliptazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\gamma$ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\alpha/\gamma$ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、MX-6054、AGN-194204、LG-100754、ベクスロテン (exarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬

が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

#### 【0081】

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945等の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の $\alpha$ -アミラーゼ阻害薬等のSGLT1活性阻害薬以外の化合物が挙げられる。糖吸収阻害剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコースの吸収を遅延または阻害することから、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

#### 【0082】

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

#### 【0083】

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド（グリベンクラミド）、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和

物、レパグリニド等が挙げられる。インスリン分泌促進薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、また膵臓 $\beta$ 細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

#### 【0084】

SGLT2 活性阻害薬としては、T-1095を始め、特開平10-237089号公報、特開2001-288178号公報、WO01/16147公報、WO01/27128公報、WO01/68660公報、WO01/74834公報、WO01/74835公報、WO02/28872公報、WO02/36602公報、WO02/44192公報、WO02/53573公報等記載の化合物等が挙げられる。SGLT2 活性阻害薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

#### 【0085】

インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

#### 【0086】

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC-92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬とし

ては、R-132917等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4 (exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

#### 【0087】

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレスタット (imirestat)、M-16209、TAT、AD-5467、ゾボルレスタット、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレスタット (lindolrestat) が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特には糖尿病性合併症の処理に好ましい。

#### 【0088】

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特には糖尿病性合併症の処

置に好ましい。

#### 【0089】

プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

#### 【0090】

$\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬としては、デクスリポタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

#### 【0091】

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバスタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestolone)、ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crilvastatin)、BMS-180431、BMY-

21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン (b e r v a s t a t i n) 等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬は、特には高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

#### 【0092】

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157等が挙げられる。フィブラート系化合物は、特には高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

#### 【0093】

$\beta$ 3-アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696、YM178等が挙げられる。 $\beta$ 3-アドレナリン受容体アゴニストは、特には肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪

における $\beta_3$ -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

#### 【0094】

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、CL-283546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エフルシミブ (eflucimibe) 等が挙げられる。アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症の処置に更に好ましい。

#### 【0095】

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチロキシナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-103004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリト



ロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

#### 【0096】

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT<sub>2C</sub>-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アゴニスト、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H<sub>3</sub>-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 $\alpha$ -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙

げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+)-ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ププロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドブレキシ、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、 $H_3$ -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト（特にCCK-Aアゴニスト）としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うつ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

## 【0097】

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリル—水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル (moexipril)、レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特には糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

## 【0098】

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-100240、ファシドトリル (fasidotril)、サムパトリラート、GW-660511X、ミキサンプリル (mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特には糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

## 【0099】

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル／ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は、特には糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

## 【0100】

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS-193884、ダルセン

タン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特には糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

#### 【0101】

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリウムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- $\alpha$ 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特には糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

#### 【0102】

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモス

ラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニブラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ビスプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニブラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセブトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1035、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、モクソニジン (moxonidine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリペキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特には高血圧の処置に好ましい。

#### 【0103】

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸ジラゼプ、トラピジル、ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特にはアテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

#### 【0104】

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズプロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特には高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

#### 【0105】

例えば、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プ

ロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド 1、グルカゴン様ペプチド 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド 1、グルカゴン様ペプチド 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド 1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド 1、グルカゴン様ペプチド 1 類縁体、グルカゴン様ペプチド 1 アゴニスト

、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッドージペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、SGLT2活性阻害薬、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。

#### 【0106】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のもの

が使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、座剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。また、本発明の医薬組成物には、消化管粘膜付着性製剤等を含む徐放性製剤（例えば、国際公開第WO 99/10010号パンフレット、国際公開第WO 99/26606号パンフレット）も含まれる。

#### 【0107】

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。また、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

#### 【0108】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式（I）で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1～1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01～300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤と組合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、SGLT1 活性阻害薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

#### 【0109】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

#### 【0110】

##### 【実施例】



## 参考例 1

## 2-アミノ-2-メチルプロピオンアミド

2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオン酸 (1 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.63 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.21 g)、トリエチルアミン (1.76 mL) および 28% アンモニア水溶液 (2 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 0.5 mol/L 塩酸、水、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-2-メチルプロピオンアミド (0.26 g) を得た。これをメタノール (5 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素粉末 (30 mg) を加え水素雰囲気下 3 時間撹拌した。不溶物を濾去した後、濾液を減圧下濃縮して標記化合物 (0.11 g) を得た。

## 【0111】

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (6H, s), 1.9 (2H, brs), 6.83 (1H, brs), 7.26 (1H, brs)

## 【0112】

## 参考例 2

4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

水素化ナトリウム (60%、2.31 g) のテトラヒドロフラン (250 mL) 懸濁液に 4-メチル-3-オキソ吉草酸エチル (15.2 g) を加え、0℃で 10 分間撹拌した。反応混合物に 4-ブロモベンジルブロミド (20 g) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣のトルエン (10 mL) 溶液にヒドラジン 1 水和物 (8.01 g) を加え、100℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチル (20 mL) を加え、室温で 2 時間

撈拌した。析出した結晶をろ取した。ろ取した結晶を水、*n*-ヘキサンで順次洗浄した。減圧下 40℃で乾燥して標記化合物 (11.5 g) を得た。

## 【0113】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1.07 (6H, d, J=7.1Hz), 2.75-2.9 (1H, m), 3.55 (2H, s), 7.05-7.15 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m)

## 【0114】

## 参考例 3

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン (5.0 g) の塩化メチレン (50 mL) 懸濁液に、アセトブロモ-α-D-グルコース (7.0 g)、ベンジルトリ(*n*-ブチル)アンモニウムクロリド (5.3 g)、5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (8.5 mL) を加え、室温で一晩撈拌した。有機層を分取し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して標記化合物 (4.12 g) を得た。

## 【0115】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.1-1.25 (6H, m), 1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=16.2Hz), 3.64 (1H, d, J=16.2Hz), 3.8-3.95 (1H, m), 4.15 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.2Hz), 4.32 (1H, dd, J=12.4Hz, 3.9Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.53 (1H, d, J=7.5Hz), 6.95-7.05 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m)

## 【0116】

## 参考例 4

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-(4-[(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル]フェニル)

｝メチル) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (3.0 g)、3-ブテン酸 (1.0 g) のアセトニトリル (15 mL) 溶液に、トリエチルアミン (2.4 g)、酢酸パラジウム (II) (0.11 g) およびトリス (2-メチルフェニル) ホスフィン (0.29 g) を加え、遮光下で一晩還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製して標記化合物 (1.74 g) を得た。

【0117】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.84 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.8-2.95 (1H, m), 3.2-3.3 (2H, m), 3.59 (1H, d, J=16.0Hz), 3.66 (1H, d, J=16.0Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=12.3Hz, 1.8Hz), 4.33 (1H, d, J=12.3Hz, 3.8Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.4-5.5 (1H, m), 6.2-6.3 (1H, m), 6.4-6.5 (1H, m), 7.0-7.1 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m)

【0118】

参考例 5

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[(1E)-2-カルボキシビニル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-ブテン酸の代わりにアクリル酸を用いて参考例 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0119】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.19 (6H, d, J=7.3Hz), 1.84 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.66 (1H, d, J=16.2Hz), 3.73 (1H, d, J=16.2Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.2 (1H, dd, J=12.6Hz, 2.2Hz), 4.34 (1H, dd, J=12.6Hz, 4.1Hz), 5.15-5.35 (3H, m), 5.5 (1H, d, J=7.7Hz), 6.4 (1H, d, J=15.7Hz)

), 7.15-7.2 (2H, m), 7.4-7.5 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=15.7Hz)

【0120】

実施例 1

4- ( {4- [3- (カルバモイルメチルカルバモイル) プロピル] フェニル} メチル) -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- ( {4- [ (1E) -3-カルボキシプロパー-1-エニル] フェニル} メチル) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.34 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液にグリシンアミド塩酸塩 (0.12 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.09 g)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.15 g) およびトリエチルアミン (0.27 g) を加え、室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液に5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μm, 120 Å, 20 × 50 mm, 流速30 mL/分リニアグラジェント, 水/アセトニトリル=90/10~10/90) で精製し4- ( {4- [3- (カルバモイルメチルカルバモイル) プロパー-1-エニル] フェニル} メチル) -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.03 g) を得た。これをメタノール (1 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (0.01 g) を加え、水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して標記化合物 (0.02 g) を得た。

【0121】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.25 (2H, t, J=7.6Hz), 2.6 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.6-3.9 (6H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

【0122】

## 実施例 2

4- { [4- (3-カルバモイルプロピル) フェニル] メチル} -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに塩化アンモニウムを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0123】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.3-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 【0124】

## 実施例 3

4- ( {4- [3- (2-カルバモイルエチルカルバモイル) プロピル] フェニル} メチル) -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに 3-アミノプロピオンアミドを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0125】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.15 (2H, t, J=7.3Hz), 2.4 (2H, t, J=6.7Hz), 2.56 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 【0126】

## 実施例 4

4- ( {4- [3- (2-アミノエチルカルバモイル) プロピル] フェニル} メチル) -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに N-ベンジルオキシカルボニル-1, 2-ジアミノエタン塩酸塩を用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0127】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.58 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.8 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.2-3.4 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 【0128】

## 実施例 5

4- ( {4- [3- (3-アミノプロピルカルバモイル) プロピル] フェニル} メチル) -3- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにN-ベンジルオキシカルボニル-1, 3-ジアミノプロパン塩酸塩を用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0129】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.6-1.7 (2H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.68 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.22 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 【0130】

## 実施例 6

4- ( {4- [3- (4-アミノブチルカルバモイル) プロピル] フェニル} メチル) -3- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにN-ベンジルオキシカルボニル-1, 4-ジアミノブタン塩酸塩を用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0131】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.45-1.65 (4H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.16 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.83 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.85-3.0 (1H, m), 3.1

7 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m),  
7.0-7.15 (4H, m)

【0132】

実施例 7

4-〔(4-〔3-〔(S)-1-カルバモイル-2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルカルバモイル〕プロピル〕フェニル〕メチル〕-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにL-チロシンアミド塩酸塩を用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0133】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.7-1.8 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.44 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ),  
, 2.76 (1H, dd,  $J=13.9\text{Hz}$ ,  $9.3\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.04 (1H, dd,  $J=13.9\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.57 (1H, dd,  $J=9.3\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 5.0-5.1 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.95-7.15 (6H, m)

【0134】

実施例 8

4-〔〔4-(3-ベンジルカルバモイルプロピル)フェニル〕メチル〕-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにベンジルアミンを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0135】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.22 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.33 (2H, s), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.15-7.45 (5H, m)

【0136】

実施例 9

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-〔〔4-(

3-フェネチルカルバモイルプロピル) フェニル} メチル} -1H-ピラゾール  
グリシンアミド塩酸塩の代わりにフェネチルアミンを用いて実施例1と同様の  
方法で標記化合物を得た。

## 【0137】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.75-1.9 (2H, m), 2.12 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.51 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.77 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.05-7.3 (7H, m)

## 【0138】

## 実施例10

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-( {4-[  
3-(3-ピリジルメチルカルバモイル) プロピル} フェニル} メチル) -1H-  
ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに3-ピコリルアミンを用いて実施例1と同様の  
方法で標記化合物を得た。

## 【0139】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.22 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.56 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.37 (2H, s), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m), 7.35-7.45 (1H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.4-8.45 (1H, m), 8.45-8.5 (1H, m)

## 【0140】

## 実施例11

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[ (4-{  
3-[2-(2-ピリジル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル  
] -1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに2-(2-アミノエチル) ピリジンを用いて  
実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0141】



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.75-1.9 (2H, m), 2.11 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.51 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.85-3.0 (3H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.52 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.95-7.15 (4H, m), 7.2-7.35 (2H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.4-8.5 (1H, m)

【0142】

#### 実施例 12

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[(4-{3-[2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにN, N-ジメチルエチレンジアミンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

【0143】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.25 (6H, s), 2.42 (2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.4 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

【0144】

#### 実施例 13

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[(4-{3-[2-(モルホリン-4-イル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに4-(2-アミノエチル)モルホリンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

【0145】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.4-2.55 (6H, m), 2.58 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.6-3.9 (8H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 【0146】

## 実施例 14

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{2-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチルカルバモイル}プロピル)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにN, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)エチレンジアミンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0147】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.5-2.7 (8H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25 (2H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.3-3.4 (4H, m), 3.5-3.9 (8H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 【0148】

## 実施例 15

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-(3-{3-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]プロピルカルバモイル}プロピル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにN, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-1, 3-プロパンジアミンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0149】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.6-1.75 (2H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.5-2.75 (8H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.21 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.9 (8H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.2 (4H, m)

## 【0150】

## 実施例 16

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-{(4-{3-[3-(ジメチルアミノ)プロピルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル}-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにN, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

【0151】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.6-1.75 (2H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.16 (2H, t,  $J=7.5$  Hz), 2.22 (6H, s), 2.3-2.35 (2H, m), 2.57 (2H, t,  $J=7.6$ Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.17 (2H, t,  $J=6.9$ Hz), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

【0152】

実施例17

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[2-(イミダゾール-1-イル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに1-(2-アミノエチル)イミダゾールを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

【0153】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.8-2.0 (4H, m), 2.17 (2H, t,  $J=7.6$ Hz), 2.57 (2H, t,  $J=7.7$ Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.14 (2H, t,  $J=6.8$ Hz), 3.3-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.03 (2H, t,  $J=7.0$ Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 6.9-7.0 (1H, m), 7.0-7.15 (5H, m), 7.6-7.7 (1H, m)

【0154】

実施例18

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルプロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに2-アミノエタノールを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

【0155】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.27 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 3.3-3.5 (4H, m), 3.57 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

【0156】

実施例 19

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]カルバモイルプロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに2-アミノ-1,3-プロパンジオールを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

【0157】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.21 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.58 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.3-3.45 (4H, m), 3.55-3.95 (9H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

【0158】

実施例 20

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-(メチル)エチル]カルバモイルプロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオールを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

【0159】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.22 (3H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.58 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.9 (8H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

【0160】

## 実施例 2 1

3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [ (4 - {3 - [2-ヒドロキシ-1, 1-ビス (ヒドロキシメチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0161】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.23 (2H, t, J=7.5Hz), 2.59 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (10H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 【0162】

## 実施例 2 2

4 - [ (4 - {3 - [ (S) - 1 - (カルバモイル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに L-アラニンアミド塩酸塩を用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0163】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.32 (3H, d, J=7.2Hz), 1.8-1.95 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.32 (1H, q, J=7.2Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 【0164】

## 実施例 2 3

4 - [ (4 - {3 - [ (S) - 1 - カルバモイル-2-ヒドロキシエチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 3 - (β-D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに L-セリンアミド塩酸塩を用いて実施例 1 と

同様の方法で標記化合物を得た。

【0165】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.2-2.3 (2H, m), 2.59 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (6H, m), 4.4 (1H, t,  $J=5.2$ Hz), 5.0-5.1 (1H, m), 7.05-7.15 (4H, m)

【0166】

実施例 24

4-[(4-{3-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりに2-アミノ-2-メチルプロピオンアミドを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

【0167】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.44 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t,  $J=7.5$ Hz), 2.58 (2H, t,  $J=7.4$ Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

【0168】

実施例 25

4-[(4-{3-[2-(アセチルアミノ)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

グリシンアミド塩酸塩の代わりにN-アセチル-1,2-エチレンジアミンを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

【0169】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.8-1.95 (5H, m), 2.16 (2H, t,  $J=7.6$ Hz), 2.57 (2H, t,  $J=7.6$ Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.2-3.45 (8H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.15

(1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

# 【0170】

## 実施例 26

4- ( {4- [ (1E)-3-カルバモイルプロパー1-エニル] フェニル} メチル) -3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- ( {4- [ (1E)-3-カルボキシプロパー1-エニル] フェニル} メチル) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (32 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に塩化アンモニウム (8 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (9 mg)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (15 mg) およびトリエチルアミン (21 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液に5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製CAPCELL PAK UG120 ODS, 5 μm, 120 Å, 20×50 mm, 流速30 mL/分) にアグラジェント、水/アセトニトリル=90/10~10/90) で精製して標記化合物 (7 mg) を得た。

# 【0171】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.15-6.35 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.1-7.2 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m)

# 【0172】

## 実施例 27

3- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -4- [ (4- { (1E)-2- [2-ヒドロキシー1- (ヒドロキシメチル) -1- (メチル) エチルカルバモイル] ビニル} フェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

塩化アンモニウムの代わりに2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオ

ール、3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-( {4-[ (1E)-3-カルボキシプロパー1-エニル] フェニル} メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-( {4-[ (1E)-2-カルボキシビニル] フェニル} メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例26と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0173】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.3 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (8H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.64 (1H, d, J=15.9Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.5 (3H, m)

## 【0174】

## 実施例28

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[ (4-{ (1E)-2-[2-ヒドロキシ-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルカルバモイル] ビニル} フェニル) メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

塩化アンモニウム代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-( {4-[ (1E)-3-カルボキシプロパー1-エニル] フェニル} メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-( {4-[ (1E)-2-カルボキシビニル] フェニル} メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例26と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0175】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.3Hz), 3.7-3.9 (9H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.69 (1H, d, J=15.7Hz), 7.24 (2H, d, J=8.3Hz), 7.45 (2H, d, J=8.3Hz), 7.48 (1H, d, J=15.7Hz)



## 【0176】

## 実施例 29

4-[(4-{(1E)-2-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]ビニル}フェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

塩化アンモニウムの代わりに2-アミノ-2-メチルプロピオンアミド、3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[(1E)-2-カルボキシビニル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例26と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0177】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.52 (6H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.67 (1H, dd, J=11.9Hz, 5.1Hz), 3.7-3.9 (3H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.6 (1H, d, J=15.8Hz), 7.24 (2H, d, J=8.4Hz), 7.4-7.5 (3H, m)

## 【0178】

## 実施例 30

3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-メチルプロピオン酸 (0.5 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.61 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.43 g)、2-アミノエタノール (1.16 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水を加えた後、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をメタノール (5 mL) に溶解し

た後、10%パラジウム炭素粉末(0.10g)を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して、2-(2-アミノ-2-メチルプロピオニルアミノ)エタノール(0.105g)を得た。3-(2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-(4-{4-[(1E)-3-カルボキシプロパー1-エニル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール(70mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(0.5mL)溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(32mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(23mg)、2-(2-アミノ-2-メチルプロピオニルアミノ)エタノール(0.105g)を加え、室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液に5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(0.25mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸(0.09mL)を加えた後、水(1mL)で希釈した。不溶物を濾去した後、濾液を逆相分取カラムクロマトグラフィー(資生堂社製CAPCELL PAK UG120 ODS, 5μL, 120Å, 20×50mm, 流速30mL/分リニアグラジェント, 水/メタノール=90/10~10/90)で精製し、3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-(4-{3-[1-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル)-1-メチルエチルカルバモイル]プロパー1-エニル}フェニル)メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール(14mg)を得た。これをメタノール(0.5mL)に溶解し、10%パラジウム炭素粉末(7mg)を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して標記化合物(11mg)を得た。

**【0179】**

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.6Hz), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (6H, m), 3.56 (2H, t, J=5.8Hz), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

**【0180】**

## 実施例 31

4 - [ ( 4 - { 3 - [ 1 - カルバモイルメチルカルバモイル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } フェニル) メチル] - 3 - (  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

2 - アミノエタノールの代わりにグリシンアミド塩酸塩を用いて実施例 3 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

【 0 1 8 1 】

$^1\text{H}$ -NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )  $\delta$  p p m :

1.1-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.22 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.58 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (6H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

【 0 1 8 2 】

参考例 6

3 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [ ( 4 - プロモフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

アセトブロモ -  $\alpha$  - D - グルコースの代わりにアセトブロモ -  $\alpha$  - D - ガラクトースを用いて参考例 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

【 0 1 8 3 】

$^1\text{H}$ -NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  p p m :

1.17 (6H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.88 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.8-2.95 (1H, m), 3.59 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 3.66 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 4.05-4.25 (3H, m), 5.1 (1H, dd,  $J=10.4\text{Hz}$ ,  $3.5\text{Hz}$ ), 5.35-5.45 (2H, m), 5.57 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 6.95-7.05 (2H, m), 7.3-7.4 (2H, m)

【 0 1 8 4 】

参考例 7

3 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ( { 4 - [ ( 1 E ) - 3 - カルボキシプロパー 1 - エニル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - ( 2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオ

キシ) - 4 - [ (4-プロモフェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [ (4-プロモフェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

### 【0185】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.83 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.00 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.8-2.95 (1H, m), 3.26 (2H, d, J=6.9Hz), 3.6 (1H, d, J=16.2Hz), 3.69 (1H, d, J=16.2Hz), 4.05-4.3 (3H, m), 5.1 (1H, dd, J=10.1Hz, 3.5Hz), 5.3-5.5 (3H, m), 6.2-6.3 (1H, m), 6.45 (1H, d, J=15.9Hz), 7.0-7.1 (2H, m), 7.2-7.3 (2H, m), 10.0-12.0 (1H, br)

### 【0186】

#### 実施例 32

3-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [ (4-{3-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - (4-{(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル}フェニル)メチル) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - (4-{(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル}フェニル)メチル) - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩の代わりに 2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

### 【0187】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.22 (3H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.4Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.8Hz, 3.6Hz)

, 3.55-3.8 (10H, m), 3.85-3.9 (1H, m), 5.05-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)  
)

【0188】

実施例 33

4-〔(4-〔3-〔1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル〕  
プロピル〕フェニル〕メチル〕-3-( $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-  
5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオ  
キシ)-4-(〔4-〔(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル〕フェニ  
ル〕メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3,  
4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-(  
〔4-〔(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル〕フェニル〕メチル)-  
5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩の代わりに  
2-アミノ-2-メチルプロピオンアミドを用いて実施例1と同様の方法で標記  
化合物を得た。

【0189】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.44 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ),  
2.57 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd,  $J=9.7\text{Hz}$ ,  $3.4\text{Hz}$ )  
, 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.85-3.9 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m)  
, 7.0-7.15 (4H, m)

【0190】

実施例 34

4-(〔4-〔3-(2-アミノエチルスルファモイル)プロピル〕フェニル〕  
メチル)-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-  
ピラゾール

アリルスルホン酸ナトリウム (2.0 g) の塩化チオニル (10.4 mL) 懸  
濁液を  $70^\circ\text{C}$  に加熱して、1.5 日間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液の溶  
媒を減圧下留去した。得られた残渣を無水テトラヒドロフラン (10 mL) に溶

解した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を再度無水テトラヒドロフラン (10 mL) に溶解した後、溶媒を減圧下留去してアリルスルホニルクロリド (1.26 g) を得た。N-ベンジルオキシカルボニル-1, 2-ジアミノエタン塩酸塩 (0.82 g)、トリエチルアミン (0.63 g) の塩化メチレン (5 mL) 懸濁液に、アリルスルホニルクロリド (0.25 g) を室温に加え、一晚攪拌した。反応液に水を加えクエンチした後、有機層を分取した。有機層を 1 mol/L 塩酸、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、N-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチル) アリルスルホンアミド (82 mg) を得た。これをアセトニトリル (0.25 mL) に溶解し、3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-ブロモフェニル) メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (70 mg)、トリエチルアミン (57 mg)、酢酸パラジウム (II) (3 mg) およびトリス (2-メチルフェニル) ホスフィン (7 mg) を加え、遮光下、一晚還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をメタノール (0.5 mL) に溶解した。この溶液に 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を加え室温で 1 時間攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製 CAPCELL PAK UG120 ODS, 5  $\mu$ L, 120 Å, 20  $\times$  50 mm, 流速 30 mL/分、ニアグラジェント, 水/メタノール = 90/10 ~ 10/90) で精製して 4-({4-[(3-(2-ベンジルオキシカルボニルアミノエチルスルファモイル) プロパー-1-エニル] フェニル} メチル)-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (14 mg) を得た。これをメタノール (0.5 mL) に溶解し、10% パラジウム炭素粉末 (5 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して標記化合物 (10 mg) を得た。

#### 【0191】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 2.0-2.1 (2H, m), 2.65-2.75 (4H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 2.95-3.05 (4H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m),

7.05-7.2 (4H, m)

【0192】

### 実施例 35

4-[(4-{3-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルスルファモイル]プロピル}フェニル)メチル]-3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-アミノ-2-メチルプロピオン酸ベンジルエステルp-トルエンスルホン酸塩 (3.9 g)、トリエチルアミン (2.7 g) の塩化メチレン (15 mL) 懸濁液に、アリルスルホニルクロリド (0.75 g) を室温に加え、一晚撹拌した。反応液に水を加えクエンチした後、有機層を分取した。有機層を 1 mol/L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、N-[1-ベンジルオキシカルボニル-1-(メチル)エチル]アリルスルホンアミド (0.48 g) を得た。3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-ブromoフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.40 g)、N-[1-ベンジルオキシカルボニル-1-(メチル)エチル]アリルスルホンアミド (0.48 g) のアセトニトリル (1 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.32 g)、酢酸パラジウム (II) (14 mg)、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン (39 mg) を加え、遮光下、一晚還流した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 酢酸エチル) で精製して 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-ベンジルオキシカルボニル-1-(メチル)エチルスルファモイル]プロパー1-エニル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.11 g) を得た。これをメタノール (1 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (50 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間撹拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して、3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルボキシー-1-(メチル)エチルスルファモイル]プロピル

{ フェニル) メチル} -5-イソプロピル-1H-ピラゾール (95 mg) を得た。3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルスルファモイル]プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (50 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (19 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (13 mg) を加え、アンモニアを約2分間通液した。室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去した後、濾液に5 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.09 mL) を加えた後、水 (1 mL) で希釈した。不溶物を濾去した後、濾液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製CAPCELL PAK UG120 ODS, 5  $\mu$  L, 120 Å, 20×50 mm, 流速30 mL/分リニアグラジェント, 水/メタノール=90/10~10/90) で精製し標記化合物 (14 mg) を得た。

## 【0193】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.43 (6H, s), 2.0-2.15 (2H, m), 2.7 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.8-2.95 (1H, m), 2.95-3.1 (2H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.05-7.2 (4H, m)

## 【0194】

## 参考例 8

ヒドロキシピバリン酸ベンジル

ヒドロキシピバリン酸 (3 g) および炭酸カリウム (3.9 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 懸濁液にベンジルブロミド (2.9 mL) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去して標記化合物 (4.7 g) を得た。

## 【0195】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:



1.22 (6H, s), 2.33 (1H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 3.58 (2H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 7.3-7.4 (5H, m)

【0196】

参考例 9

4- (2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ) ベンズアルデヒド

4-ヒドロキシベンズアルデヒド (2.7 g)、ヒドロキシピバリン酸ベンジル (4.7 g) およびトリフェニルホスフィン (6.4 g) のテトラヒドロフラン (22 mL) 溶液にアゾジカルボン酸ジエチル (40% トルエン溶液、11 mL) を加え室温で二日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎジエチルエーテルで抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:  $n$ -ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 ~ 4/1) で精製して標記化合物 (0.97 g) を得た。

【0197】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.36 (6H, s), 4.07 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.9-7.0 (2H, m), 7.2-7.35 (5H, m), 7.75-7.85 (2H, m), 9.89 (1H, s)

【0198】

参考例 10

[4- (2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ) フェニル] メタノール

4- (2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ) ベンズアルデヒド (0.97 g) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (59 mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:  $n$ -ヘキサン/酢酸エチル = 6/1 ~ 3/2) で精製して標記化合物 (0.95 g) を得た。

## 【0199】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.34 (6H, s), 1.51 (1H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.99 (2H, s), 4.62 (2H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.15 (2H, s), 6.8-6.9 (2H, m), 7.25-7.35 (2H, m)

## 【0200】

## 参考例 11

4- { [4- (2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ) フェニル] メチル } -1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

[4- (2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ) フェニル] メタノール (0.95 g) のテトラヒドロフラン (8 mL) 溶液に氷冷下トリエチルアミン (0.48 mL) およびメタンスルホンクロリド (0.26 mL) を加え1時間攪拌後、不溶物を濾去した。得られたメシル酸 [4- (2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ) フェニル] メチルのテトラヒドロフラン溶液を、水素化ナトリウム (60%、139 mg) および4-メチル-3-オキソ吉草酸エチル (0.52 g) のテトラヒドロフラン (15 mL) 懸濁液に加え、15時間加熱還流した。反応混合物に1 mol/L塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣のエタノール (10 mL) 溶液にヒドラジン1水和物 (0.16 mL) を加え、室温で二日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=30/1~20/1) で精製して標記化合物 (0.25 g) を得た。

## 【0201】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.15 (6H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 1.32 (6H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.66 (2H, s), 3.94 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.7-6.8 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m), 7.2-7.35 (5H, m)

## 【0202】

## 参考例 12

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-{[4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル]メチル}-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン (0.25 g)、アセトブロモ-α-D-グルコース (0.48 g) およびベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムクロリド (0.18 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.35 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 1/3) で精製して標記化合物 (0.28 g) を得た。

#### 【0203】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.16 (6H, d, J=7.1Hz), 1.32 (6H, s), 1.86 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3.56 (1H, d, J=16.0Hz), 3.62 (1H, d, J=16.0Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 3.92 (1H, d, J=8.7Hz), 3.94 (1H, d, J=8.7Hz), 4.15 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=12.5Hz, 4.2Hz), 5.13 (2H, s), 5.15-5.3 (3H, m), 5.55-5.65 (1H, m), 6.7-6.75 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m), 7.25-7.35 (5H, m)

#### 【0204】

##### 参考例 13

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-カルボキシー-2-メチルプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.28 g) をメタノール (6 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (54 mg) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去

することにより標記化合物 (0.25 g) を得た。

【0205】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.16 (6H, d,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 1.33 (6H, s), 1.88 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.54 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 3.6 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 3.91 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 3.93 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 4.15 (1H, dd,  $J=12.5\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 4.32 (1H, dd,  $J=12.5\text{Hz}$ ,  $4.0\text{Hz}$ ), 5.15-5.3 (3H, m), 5.4-5.45 (1H, m), 6.7-6.8 (2H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

【0206】

実施例 36

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{2-[(S)-1-(カルバモイル)エチルカルバモイル]-2-メチルプロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(2-カルボキシ-2-メチルプロポキシ)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.13 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に L-アラニンアミド塩酸塩 (46 mg)、トリエチルアミン (0.08 mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (38 mg) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.11 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 20/1 ~ 10/1) で精製して標記化合物 (0.14 g) を得た。

【0207】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.29 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.38 (3H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.89 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-2.95 (1H, m), 3

.57 (1H, d, J=16.0Hz), 3.62 (1H, d, J=16.0Hz), 3.8-3.9 (2H, m), 3.94 (1H, d, J=9.1Hz), 4.14 (1H, dd, J=12.5Hz, 2.4Hz), 4.3 (1H, dd, J=12.5Hz, 4.1Hz), 4.4-4.55 (1H, m), 5.15-5.4 (4H, m), 5.58 (1H, d, J=8Hz), 6.2-6.35 (1H, br), 6.67 (1H, d, J=7.3Hz), 6.7-6.8 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m)

### 【0208】

#### 実施例 37

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{2-[2-ヒドロキシ-1, 1-(ジメチル)エチルカルバモイル]-2-メチルプロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

L-アラニンアミド塩酸塩の代わりに2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを用いて実施例36と同様の方法で標記化合物を得た。

### 【0209】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.25 (6H, s), 1.27 (6H, s), 1.89 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.5 (2H, s), 3.6 (2H, s), 3.89 (2H, s), 3.9-4.0 (1H, m), 4.11 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.2Hz), 4.3 (1H, dd, J=12.3Hz, 4.0Hz), 5.05-5.15 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=7.9Hz), 6.75-6.9 (3H, m), 7.0-7.1 (2H, m)

### 【0210】

#### 実施例 38

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{2-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]-2-メチルプロポキシ}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

L-アラニンアミド塩酸塩の代わりに2-アミノ-2-メチルプロピオンアミドを用いて実施例36と同様の方法で標記化合物を得た。

### 【0211】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.27 (6H, s), 1.49 (6H, s), 1.89 (3H, s), 1.97 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.85-3.0 (1H, m), 3.6 (2H, s), 3.9-4.0 (3H, m), 4.11 (1H, dd, J=12.3Hz, 2.4Hz), 4.3 (1H, dd, J=12.3Hz, 4.0Hz), 5.05-5.15 (2H, m), 5.25-5.35 (1H, m), 5.48 (1H, d, J=8.4Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.0-7.1 (2H, m)

【0212】

実施例 39

4 - [ (4 - {2 - [ (S) - 1 - (カルバモイル) エチルカルバモイル] - 2 - メチルプロポキシ} フェニル) メチル] - 3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [ (4 - {2 - [ (S) - 1 - (カルバモイル) エチルカルバモイル] - 2 - メチルプロポキシ} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール (0.14 g) のメタノール (4 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、0.04 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (94 mg) を得た。

【0213】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.29 (3H, s), 1.3 (3H, s), 1.35 (3H, d, J=7.5Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.94 (2H, s), 4.3-4.45 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

【0214】

実施例 40

3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [ (4 - {2 - [2-ヒドロキシ-1, 1 - (ジメチル) エチルカルバモイル] - 2 - メチルプロポキシ} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル-1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオ

キシ) - 4 - [ (4 - {2 - [ (S) - 1 - (カルバモイル) エチルカルバモイル] - 2 - メチルプロポキシ} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [ (4 - {2 - [2 - ヒドロキシ - 1, 1 - (ジメチル) エチルカルバモイル] - 2 - メチルプロポキシ} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 39 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0215】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.25 (6H, s), 1.27 (6H, s), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5 (2H, s), 3.6-3.7 (2H, m), 3.74 (1H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 3.8-3.95 (3H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 6.75-6.9 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

## 【0216】

## 実施例 41

4 - [ (4 - {2 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] - 2 - メチルプロポキシ} フェニル) メチル] - 3 - ( $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [ (4 - {2 - [ (S) - 1 - (カルバモイル) エチルカルバモイル] - 2 - メチルプロポキシ} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [ (4 - {2 - [1 - カルバモイル - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] - 2 - メチルプロポキシ} フェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて実施例 39 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0217】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.27 (6H, s), 1.49 (6H, s), 2.8-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 3.93 (2H, s), 5.0-5.1 (1H,

m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m)

【0218】

実施例 42

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{1-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチルカルバモイル]-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロピル)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-アミノエタノールの代わりに2-アミノ-1,3-プロパンジオールを用いて実施例30と同様の方法で標記化合物を得た。

【0219】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.58 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.95 (9H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.2 (4H, m)

【0220】

実施例 43

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{1-[2-ヒドロキシ-1,1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルカルバモイル]-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロピル)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

2-アミノエタノールの代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを用いて実施例30と同様の方法で標記化合物を得た。

【0221】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.58 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (10H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.2 (4H, m)

【0222】

参考例 14



## 4-ブロモ-2-メチルベンジルアルコール

4-ブロモ-2-メチル安息香酸 (10 g) のテトラヒドロフラン (60 mL) 溶液に氷冷下ボラン・ジメチルスルフィド錯体 (10 mol/L テトラヒドロフラン溶液、9.3 mL) を加えた。反応混合物を室温で5分間攪拌した後、75℃で2日間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、炭酸カリウム水溶液 (10 g/30 mL) を加え、有機層を分離した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (9.0 g) を得た。

## 【0223】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.55-1.65 (1H, m), 2.36 (3H, s), 4.64 (2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 7.2-7.25 (1H, m), 7.3-7.35 (2H, m)

## 【0224】

## 参考例 15

4-〔(4-ブロモ-2-メチルフェニル)メチル〕-1,2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オン

4-ブロモ-2-メチルベンジルアルコール (9.0 g) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に塩化チオニル (3.8 mL) を氷冷下加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮することにより、4-ブロモ-2-メチルベンジルクロリド (9.8 g) を得た。水素化ナトリウム (60%、2.1 g) のテトラヒドロフラン (90 mL) 溶液に4-メチル-3-オキソ吉草酸エチル (7.5 g) を氷冷下加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。4-ブロモ-2-メチルベンジルクロリド (9.8 g) を反応混合物に加え、70℃で3日間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣のトルエン (20 mL) 溶液にヒドラジン1水和物 (5.4 mL) を加え、90℃で一晩攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をn-ヘキサン-ジエチルエーテル (10/1) で扱い結晶化した。結晶を濾取し、n-ヘキサン、水およびn-ヘキサンで順次洗浄後、減圧下乾

燥することにより標記化合物 (12.4 g) を得た。

【0225】

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.05 (3H, s), 1.06 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.65-2.8 (1H, m), 3.45 (2H, s),  
6.82 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, dd,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $1.8\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.5-12.0 (2H, br)

【0226】

参考例 16

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンの代わりに4-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)メチル]-1, 2-ジヒドロ-5-イソプロピル-3H-ピラゾール-3-オンを用いて参考例3と同様の方法で標記化合物を得た。

【0227】

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.81 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s),  
2.28 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.49 (1H, d,  $J=16.7\text{Hz}$ ), 3.59 (1H, d,  $J=16.7\text{Hz}$ ), 3.8-3.9 (1H, m), 4.05-4.2 (1H, m), 4.3 (1H, dd,  $J=12.4\text{Hz}$ ,  $4.0\text{Hz}$ ),  
5.1-5.3 (3H, m), 5.5-5.6 (1H, m), 6.76 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, m),  
7.25-7.3 (1H, m), 8.8-8.95 (1H, br)

【0228】

参考例 17

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-( {4-[(1E)-3-カルボキシプロパー1-エニル]-2-メチルフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

ラゾールの代わりに 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて参考例 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0229】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.78 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.13 (2H, d, J=7.3Hz), 3.54 (1H, d, J=16.8Hz), 3.64 (1H, d, J=16.8Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 4.25-4.35 (1H, dd, J=12.5Hz, 4.0Hz), 5.1-5.3 (3H, m), 5.5-5.6 (1H, m), 6.15-6.25 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=16.1Hz), 6.85 (1H, d, J=7.9Hz), 7.05 (1H, d, J=7.9Hz), 7.15 (1H, s)

【0230】

参考例 18

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[(1E)-2-カルボキシビニル]-2-メチルフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-ブロモフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-ブロモ-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、3-ブテン酸の代わりにアクリル酸を用いて参考例 4 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0231】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.73 (3H, s), 1.99 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.8-2.9 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=17.2Hz), 3.69 (1H, d, J=17.2Hz), 3.85-3.95 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=12.4Hz, 2.2Hz), 4.35 (1H, dd, J=12.4Hz, 3.9Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.45 (1H, d, J=7.8Hz), 6.4 (1H, d,

J=15.8Hz), 6.93 (1H, d, J=7.8Hz), 7.2-7.3 (1H, m), 7.3-7.4 (1H, m), 7.69 (1H, d, J=15.8Hz)

# 【0232】

## 実施例 44

4-[(4-{3-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル]-2-メチルフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、グリシンアミド塩酸塩の代わりに2-アミノ-2-メチルプロピオンアミドを用いて実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

# 【0233】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.44 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.2 (2H, t, J=7.6Hz), 2.3 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=7.6Hz), 2.75-2.9 (1H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.6-3.9 (3H, m), 4.95-5.1 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 6.9-7.0 (1H, m)

# 【0234】

## 実施例 45

4-[(4-{(1E)-2-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]ビニル}-2-メチルフェニル)メチル]-3-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-({

4-[(1E)-2-カルボキシビニル]-2-メチルフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、塩化アンモニウム代わりに2-アミノ-2-メチルプロピオンアミドを用いて実施例26と同様の方法で標記化合物を得た。

【0235】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.52 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.2-3.4 (4H, m), 3.6-3.85 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 6.58 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ ), 7.0 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.2-7.3 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.43 (1H, d,  $J=15.8\text{Hz}$ )

【0236】

実施例46

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{(1E)-2-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-(メチル)エチルカルバモイル]ビニル}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル}フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{(1E)-2-カルボキシビニル}-2-メチルフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、塩化アンモニウム代わりに2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例26と同様の方法で標記化合物を得た。

【0237】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.3 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.85 (8H, m), 5.04 (1H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 6.62 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, s), 7.42 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ )

## 【0238】

## 実施例 47

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-({4-[(1E)-2-{1-[2-(スルファモイルアミノ)エチルカルバモイル]-1-(メチル)エチルカルバモイル}ビニル]-2-メチルフェニル}メチル)-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-({4-[(1E)-2-カルボキシビニル]-2-メチルフェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、塩化アンモニウム代わりにN-スルファモイルエチレンジアミンを用いて実施例 26 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0239】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 2.36 (3H, s), 2.75-2.9 (1H, m), 3.19 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.25-3.4 (4H, m), 3.47 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.6-3.7 (1H, m), 3.7-3.9 (3H, m), 5.04 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ ), 7.0 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.33 (1H, s), 7.47 (1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$ )

## 【0240】

## 参考例 19

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-({4-({3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-({4-[(1E)-3-カルボキシプロパ-1-エニル]フェニル}メチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.4 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ

プロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.18 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.13 g)、2-アミノ-2-メチルプロピオン酸ベンジルエステル p-トルエンスルホン酸塩 (1.16 g) およびトリエチルアミン (0.64 g) を室温に加え、一晚攪拌した。反応混合物に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1~酢酸エチル) で精製して3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-ベンジルオキシカルボニル-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロパー-1-エニル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (0.18 g) を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (50 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去して標記化合物 (0.15 g) を得た。

## 【0241】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.85 (3H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.1-2.2 (5H, m), 2.6 (2H, t, J=7.4Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.59 (1H, d, J=16.1Hz), 3.68 (1H, d, J=16.1Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=11.0Hz, 8.2Hz), 4.27 (1H, dd, J=11.0Hz, 5.6Hz), 5.08 (1H, dd, J=10.3Hz, 3.5Hz), 5.37 (1H, d, J=8.1Hz), 5.4-5.5 (2H, m), 6.95-7.1 (4H, m)

## 【0242】

## 参考例 20

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-{(1E)-3-カルボキシプロパー-1-エニル}フェ

ニル} メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - ( { 4 - [ (1 E) - 3 - カルボキシプロパー 1 - エニル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて参考例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0243】

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.85 (3H, s), 1.85-1.95 (2H, m), 2.0 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.15 (2H, t, J=7.6Hz), 2.6 (2H, t, J=7.5Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.58 (1H, d, J=15.7Hz), 3.66 (1H, d, J=15.7Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=11.9Hz, 2.2Hz), 4.34 (1H, dd, J=11.9Hz, 3.4Hz), 5.15-5.3 (3H, m), 5.35-5.45 (1H, m), 6.95-7.1 (4H, m)

【0244】

参考例 21

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - [ (4 - { 3 - [ 1 - カルボキシ - 1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル } - 2 - メチルフェニル) メチル] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - ( { 4 - [ (1 E) - 3 - カルボキシプロパー 1 - エニル] フェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールの代わりに 3 - (2, 3, 4, 6 - テトラ - O - アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ) - 4 - ( { 4 - [ (1 E) - 3 - カルボキシプロパー 1 - エニル] - 2 - メチルフェニル } メチル) - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾールを用いて参考例 19 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0245】

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.76 (3H, s), 1.85-1.95 (



2H, m), 1.99 (3H, s), 2.02 (3H, m), 2.05 (3H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.5-2.6 (2H, m), 2.7-2.8 (1H, m), 3.51 (1H, d, J=16.8Hz), 3.61 (1H, d, J=16.8Hz), 3.8-3.9 (1H, m), 4.1-4.2 (1H, m), 4.32 (1H, dd, J=12.2Hz, 3.4Hz), 4.0-5.0 (1H, br), 5.15-5.3 (3H, m), 5.38 (1H, d, J=8.1Hz), 6.23 (1H, s), 6.77 (1H, d, J=7.8Hz), 6.85 (1H, d, J=7.8Hz), 6.93 (1H, s)

## 【0246】

## 実施例 48

3-( $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-{4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル}カルボニル]-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール (30 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 溶液に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (12 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (9 mg) および1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン (54 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に5 mL/L水酸化ナトリウム水溶液 (0.25 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.1 mL) を加えた後、水 (1 mL) で希釈した。不溶物を濾去した後、濾液を逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製CAPCELL PAK UG120 ODS, 5  $\mu$ L, 120 Å, 20×50 mm, 流速30 mL/分リニアグラジェント, 水/アセトニトリル=90/10~10/60) で精製し、標記化合物 (4 mg) を得た。

## 【0247】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t, J=7.7Hz), 2.35-2.55 (6H, m), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.6Hz), 3.55-3.8 (12H, m), 3.87 (1H, d, J=3.0Hz), 5.08 (1H,

d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.0-7.15 (4H, m)

【0248】

実施例 49

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{1-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチルカルバモイル]-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロピル)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンの代わりに2-アミノ-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 48 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0249】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.43 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.19 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.58 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.95 (9H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

【0250】

実施例 50

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{1-[2-ヒドロキシ-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルカルバモイル]-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロピル)フェニル]メチル}-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバ

モイル} プロピル} フェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに 3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ) - 4-[ (4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル) エチルカルバモイル} プロピル} フェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりにトリス(ヒドロキシメチル) アミノメタンを用いて実施例 48 と同様の方法で標記化合物を得た。

#### 【0251】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, t, J=7.5Hz), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.6-3.9 (10H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.2 (4H, m)

#### 【0252】

##### 実施例 51

3-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ) - 4-[ (4-{3-[1-(2-ヒドロキシエチルカルバモイル) - 1-(メチル) エチルカルバモイル} プロピル} フェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾール

1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに 2-アミノエタノールを用いて実施例 48 と同様の方法で標記化合物を得た。

#### 【0253】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.19 (2H, t, J=7.6Hz), 2.57 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.28 (2H, t, J=5.8Hz), 3.45-3.65 (4H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.86 (1H, d, J=2.7Hz), 5.08 (1H, d, J=7.9Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

#### 【0254】

##### 実施例 52

3-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-4-[ (4-{3-[1-(2-(ジメチルアミノ) エチルカルバモイル) - 1-(メチル)

エチルカルバモイル} プロピル} フェニル} メチル} - 1H-ピラゾール

1 - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりにN, N-ジメチルエチレンジアミンを用いて実施例48と同様の方法で標記化合物を得た。

【0255】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.19 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.24 (6H, s), 2.42 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.58 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.8-2.95 (1H, m), 3.28 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.52 (1H, dd,  $J=9.7\text{Hz}$ ,  $3.3\text{Hz}$ ), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.0-7.15 (4H, m)

【0256】

実施例53

3 - ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 5-イソプロピル-4 - { [4 - (3 - {1 - [2 - (ジメチルアミノ) エチルカルバモイル] - 1 - (メチル) エチルカルバモイル} プロピル} フェニル} メチル} - 1H-ピラゾール

3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ) - 4 - [ (4 - {3 - [1-カルボキシ-1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3 - (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) - 4 - [ (4 - {3 - [1-カルボキシ-1 - (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] - 5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、1 - (2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりにN, N-ジメチルエチレンジアミンを用いて実施例48と同様の方法で標記化合物を得た。

【0257】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.18 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.23 (6H, s), 2.41 (2H, t,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.8-2.95 (1H, m), 3.2-3.45 (6H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 【0258】

## 実施例 54

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-(3-{1-[3-(ジメチルアミノ)プロピルカルバモイル]-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロピル)フェニル]メチル}-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンの代わりにN, N-ジメチル-1, 3-プロパンジアミンを用いて実施例 48 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0259】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.6-1.7 (2H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.19 (2H, t,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 2.22 (6H, s), 2.35 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.57 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.18 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.3-3.45 (4H, m), 3.6-3.8 (3H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 【0260】

## 実施例 55

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-{[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

の代わりに 3- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -4- [ (4- {3- [1-カルボキシー-1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例 48 と同様の方法で標記化合物を得た。

#### 【0261】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.16 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.35-2.55 (6H, m), 2.58 (2H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.9 (10H, m), 5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

#### 【0262】

##### 実施例 56

4- [ (4- {3- [1- (2-アミノエチルカルバモイル) -1- (メチル) エチルカルバモイル] プロピル} フェニル) メチル] -3- ( $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-1H-ピラゾール

1- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりにエチレンジアミンを用いて実施例 48 と同様の方法で標記化合物を得た。

#### 【0263】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.41 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.19 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 2.58 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.7 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.24 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.51 (1H, dd,  $J=9.8\text{Hz}$ ,  $3.2\text{Hz}$ ), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.8 (5H, m), 3.86 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 5.07 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.0-7.15 (4H, m)

#### 【0264】

##### 実施例 57

3- ( $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ) -5-イソプロピル-4- [ (4- {3- {1- [ (ピペラジン-1-イル) カルボニル] -1- (メチル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル] メチル] -1H-ピラゾール

1- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりにピペラジンを用いて実施例 48 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0265】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ),  
2.25-2.8 (6H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.45-3.8 (11H, m), 3.8-3.9 (1H, m)  
, 5.08 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.0-7.15 (4H, m)

## 【0266】

## 実施例 58

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-[4-(3-[1-[(ピペラジン-1-イル)カルボニル]-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル)フェニル)メチル]-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[4-[3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル]フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-[3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル]フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用い、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンの代わりにピペラジンを用いて実施例 48 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0267】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.17 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ),  
2.5-2.85 (6H, m), 2.85-3.0 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.9 (8H, m),  
5.0-5.15 (1H, m), 7.0-7.15 (4H, m)

## 【0268】

## 実施例 59

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-4-[4-[3-[1-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル]-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル]-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールの代わりに3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-4-[(4-{3-[1-カルボキシ-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}-2-メチルフェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾールを用いて実施例48と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0269】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, m), 1.8-1.9 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.3 (3H, s), 2.35-2.6 (8H, m), 2.75-2.9 (1H, m), 3.25-3.4 (4H, m), 3.45-3.75 (9H, m), 3.8 (1H, d, J=11.1Hz), 4.95-5.05 (1H, m), 6.8-7.0 (3H, m)

## 【0270】

## 実施例60

3-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-4-{[4-(3-{1-[2-ヒドロキシ-1, 1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルカルバモイル]-1-(メチル)エチルカルバモイル]プロピル}フェニル)メチル]-5-イソプロピル-1H-ピラゾール

1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンの代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを用いて実施例48と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0271】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.05-1.2 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.18 (2H, t, J=7.5Hz), 2.58 (2H, t, J=7.6Hz), 2.8-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd, J=9.7Hz, 3.4Hz), 3.55-3.9 (13H, m), 5.07 (1H, d, J=7.5Hz), 7.0-7.15 (4H, m)

## 【0272】

## 実施例61

3-(β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-(3-{1-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1-(メチ



ル) エチルカルバモイル} プロピル) フェニル} メチル} -1H-ピラゾール

1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに1-メチルピペラジンを  
用いて実施例48と同様の方法で標記化合物を得た。

【0273】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.1-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.9 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.25 (3H, s), 2.3-2.45 (4H, m), 2.58 (2H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.85-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd,  $J=9.6\text{Hz}$ ,  $3.2\text{Hz}$ ), 3.55-3.8 (10H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.0-7.15 (4H, m)

【0274】

実施例62

3-( $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-(3-{1-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1-(メチル)エチルカルバモイル}プロピル)フェニル}メチル}-1H-ピラゾール

1-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジンの代わりに1-イソプロピルピペラジンを  
用いて実施例48と同様の方法で標記化合物を得た。

【0275】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.03 (6H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.05-1.15 (6H, m), 1.42 (6H, s), 1.8-1.95 (2H, m), 2.1-2.2 (2H, m), 2.35-2.7 (7H, m), 2.8-2.95 (1H, m), 3.52 (1H, dd,  $J=9.8\text{Hz}$ ,  $3.4\text{Hz}$ ), 3.55-3.8 (10H, m), 3.8-3.9 (1H, m), 5.08 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.0-7.15 (4H, m)

【0276】

実施例63

3-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-5-イソプロピル-4-{[4-{(1E)-2-{1-[2-(ジメチルアミノ)エチルカルバモイル]-1-(メチル)エチルカルバモイル}ビニル}フェニル}メチル}-1H-ピラゾール

3-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオ

キシ) - 4 - ( { 4 - [ ( 1 E ) - 2 - カルボキシビニル] フェニル } メチル )  
- 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ( 1 . 2 g ) の N , N - ジメチルホルム  
アミド ( 1 5 m L ) 及び塩化メチレン ( 1 0 m L ) 溶液にトリエチルアミン ( 1  
5 m L ) を加えた。反応液に 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル )  
カルボジイミド塩酸塩 ( 0 . 5 6 g ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール ( 0  
. 4 g ) および 2 - アミノ - 2 - メチルプロピオン酸 ( 2 . 0 g ) の水 ( 1 5 m  
L ) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 2 m o l / L 酢酸水溶液を  
加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次  
洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、残渣を  
シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 溶出溶媒 : 酢酸エチル ~ 塩化メチレン /  
メタノール = 7 / 1 ~ 3 / 1 ) で精製して 3 - ( 2 , 3 , 4 , 6 - テトラ - O -  
アセチル -  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ ) - 4 - [ ( 4 - { ( 1 E ) - 2 -  
[ 1 - カルボキシ - 1 - ( メチル ) エチルカルバモイル ] ビニル } フェニル ) メ  
チル ] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール ( 0 . 4 4 g ) を得た。これを N  
, N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 3 m L ) に溶解し、1 - エチル - 3 - ( 3 -  
ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド塩酸塩 ( 0 . 1 8 g ) 、 1 - ヒドロキ  
シベンゾトリアゾール ( 0 . 1 3 g ) および N , N - ジメチルエチレンジアミン  
( 0 . 5 5 g ) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に 5 m o l / L 水酸化ナト  
リウム水溶液 ( 1 . 5 m L ) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸  
( 1 m L ) を加えた後、水 ( 3 m L ) で希釈した。不溶物を濾去した後、濾液を  
逆相分取カラムクロマトグラフィー ( 資生堂社製 CAPCELL PAK UG  
120 ODS, 5  $\mu$  L, 120 Å, 20  $\times$  50 mm, 流速 30 mL / 分リニア  
グラジェント, 水 / アセトニトリル = 90 / 10 ~ 10 / 60 ) で精製し標記  
化合物 ( 71 mg ) を得た。

【 0 2 7 7 】

$^1\text{H}$ -NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )  $\delta$  p p m :

1.05-1.15 ( 6H, m ), 1.49 ( 6H, s ), 2.27 ( 6H, s ), 2.46 ( 2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$  ), 2.  
8-2.95 ( 1H, m ), 3.25-3.45 ( 6H, m ), 3.6-3.9 ( 4H, m ), 5.05-5.15 ( 1H, m ), 6  
.61 ( 1H, d,  $J=15.7\text{Hz}$  ), 7.2-7.3 ( 2H, m ), 7.35-7.5 ( 3H, m )

## 【 0 2 7 8 】

## 実施例 6 4

3 - (  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ ) - 5 - イソプロピル - 4 - ( { 4 - [ ( 1 E ) - 2 - { 1 - [ ( ピペラジン - 1 - イル ) カルボニル ] - 1 - ( メチル ) エチルカルバモイル } ビニル } フェニル } メチル ) - 1 H - ピラゾール

N, N - ジメチルエチレンジアミンの代わりにピペラジンを用いて実施例 6 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【 0 2 7 9 】

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )  $\delta$  p p m :

1.05-1.15 (6H, m), 1.51 (6H, s), 2.65-2.8 (4H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.5-3.9 (8H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.55 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.55 (3H, m)

## 【 0 2 8 0 】

## 実施例 6 5

3 - (  $\beta$  - D - グルコピラノシルオキシ ) - 4 - [ ( 4 - { ( 1 E ) - 2 - { 1 - { [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] カルボニル } - 1 - ( メチル ) エチルカルバモイル } ビニル } フェニル ) メチル ] - 5 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール

N, N - ジメチルエチレンジアミンの代わりに 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジンを用いて実施例 6 3 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【 0 2 8 1 】

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CD}_3\text{OD}$  )  $\delta$  p p m :

1.1-1.2 (6H, m), 1.51 (6H, s), 2.35-2.65 (6H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.25-3.45 (4H, m), 3.55-3.9 (10H, m), 5.05-5.15 (1H, m), 6.55 (1H, d,  $J=15.8$  Hz), 7.2-7.3 (2H, m), 7.4-7.5 (3H, m)

## 【 0 2 8 2 】

## 試験例 1

ヒト S G L T 1 活性阻害作用確認試験

1) ヒト S G L T 1 のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総RNA (O r i g e n e) を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鋳型として、H e d i g e rらにより報告されたヒトSGLT1 (A C C E S S I O N : M 2 4 8 4 7) の1番から2005番までの塩基配列をPCR法により増幅し、p c D N A 3 . 1 ( - ) ( I n v i t r o g e n) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

### 【0283】

#### 2) ヒトSGLT1安定発現株の樹立

ヒトSGLT1発現ベクターをS c a Iで消化して直鎖状DNAとした後、C H O - K 1細胞にリポフェクション法 (E f f e c t e n e T r a n s f e c t i o n R e a g e n t : Q I A G E N) にて導入した。1mg/mL G 4 1 8 (L I F E T E C N O L O G I E S) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択してC S 1 - 5 - 1 1 Dとし、以後、200  $\mu$ g/mLのG 4 1 8存在下で培養した。

### 【0284】

#### 3) メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド ( $\alpha$ -MG) 取り込み阻害活性の測定

96穴プレートにC S 1 - 5 - 1 1 Dを $3 \times 10^4$ 個/穴で播種し、2日間培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液 (140 mM塩化ナトリウム、2 mM塩化カリウム、1 mM塩化カルシウム、1 mM塩化マグネシウム、10 mM 2 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - ピペラジニル ] エタンスルホン酸、5 mM トリス ( ヒドロキシメチル ) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7. 4 ) には、非放射ラベル体 ( S i g m a ) と $^{14}$ Cラベル体 ( A m e r s h a m P h a r m a c i a B i o t e c h ) の $\alpha$ -MG混合物を最終濃度が1 mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1 mM  $\alpha$ -MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140 mMの塩化コリンを含む基礎取り

込み測定用緩衝液を調製した。培養したCS1の培地を除去し、前処置用緩衝液（ $\alpha$ -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液）を1穴あたり180  $\mu$ L加え、37℃で10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり75  $\mu$ Lずつ加え37℃で静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴当たり180  $\mu$ Lの洗浄用緩衝液（10 mM非ラベル体  $\alpha$ -MGを含む基礎取り込み用緩衝液）で2回洗浄した。1穴当たり75  $\mu$ Lの0.2 mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート（Packard）に移した。150  $\mu$ Lのマイクロシンチ40（Packard）を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント（Packard）にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度におけるメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度（IC<sub>50</sub>値）を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表1の通りである。

【0285】

【表1】

試験化合物	IC <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例15	113
実施例18	181
実施例21	12
実施例24	24
実施例27	237
実施例28	267
実施例29	431
実施例30	52
実施例31	96
実施例32	220
実施例33	174
実施例34	245
実施例35	115

## 【0286】

## 試験例 2

## ラットにおける血糖値上昇抑制作用確認試験

## 1) 糖尿病モデルラットの作製

8週齢のラットにニコチンアミド (230 mg/kg) を腹腔内投与し、15分後にエーテル麻酔下でストレプトゾトシン (85 mg/kg) を尾静脈注射した。投与1週間後にラットを終夜絶食し、グルコース負荷 (2 g/kg) 試験を行った。1時間後の血漿中グルコース濃度が300 mg/dL以上を示した動物を選択し、液体飼料負荷試験に用いた。

## 【0287】

## 2) 液体飼料負荷試験

糖尿病モデルラットを終夜絶食後、薬物投与群では蒸留水に溶解した薬物 (1 mg/kg) を、対照群には蒸留水のみを経口投与した。薬物投与直後に、17.25 kcal/kgの液体飼料 (オリエンタル酵母工業: No. 038 コントロール区 デキストリン・マルトース配合) を経口投与した。採血は、薬物投与直前および薬物投与後経時的に尾動脈より行い、直ちにヘパリン処理した。血液は遠心分離後、血漿を分取してグルコース濃度をグルコースBテストワコー (和光純薬) にて定量した。薬物投与直前 (0時間) および薬物投与後0.5時間、1時間における血漿中グルコース濃度は、表2の通りである。尚、表中の数値は、平均値±標準誤差で表す。

## 【0288】

【表2】

試験化合物	血漿中グルコース濃度 (mg/dL)		
	0時間	0.5時間	1時間
対照群	117 ± 8	326 ± 46	297 ± 35
実施例 21	118 ± 9	156 ± 15	178 ± 19
対照群	121 ± 7	313 ± 33	303 ± 63
実施例 30	121 ± 6	163 ± 8	187 ± 9
対照群	140 ± 11	280 ± 22	287 ± 23
実施例 32	125 ± 8	223 ± 20	278 ± 32
実施例 33	127 ± 11	207 ± 8	251 ± 21

【0289】

## 【発明の効果】

本発明の前記一般式（I）で表されるピラゾール誘導体、その薬理学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒト SGLT1 活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特に、この作用機作に基づき糖質吸収を遅延させることにより食後高血糖を是正することができる。それ故、本発明により、優れた糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症などの高血糖症が起因する疾患の予防または治療剤を提供することができる。また、本発明の前記一般式（II）で表されるピラゾール誘導体およびその塩は、前記一般式（I）で表されるピラゾール誘導体を製造する際の間mediateとして重要であり、当該化合物を経由することにより本発明の前記一般式（I）で表される化合物を容易に製造することができる。

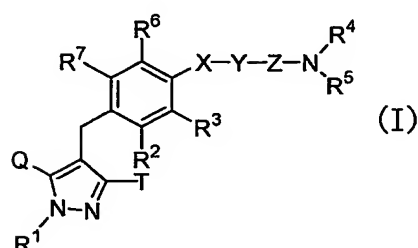
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】優れたヒト SGLT1 活性阻害作用を発現し、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用なピラゾール誘導体及びその製造中間体を提供する。

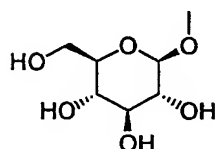
【解決手段】

【化1】



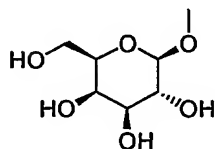
〔式中の R<sup>1</sup>はH、置換可アルキル基等であり、Q及びTはどちらか一方が式

【化2】



又は式

【化3】



で表される基であり、他方が置換可アルキル基又はシクロアルキル基であり、R<sup>2</sup>はH、ハロゲン原子、OH、置換可アルキル基、置換可アルコキシ基等であり、Xは単結合、O等であり、Yは単結合、アルキレン基等であり、ZはCO又はSO<sub>2</sub>であり、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>はH、置換可アルキル基等であり、R<sup>3</sup>、R<sup>6</sup>及びR<sup>7</sup>はH、ハロゲン原子、アルキル基等である〕で表される化合物、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグ。当該化合物を有効成分として含有することにより、優れた食後高血糖抑制剤等を製造することができる。



【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-321729
受付番号	50201670837
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年11月 8日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成14年11月 5日

次頁無

特願 2002-321729

出願人履歴情報

識別番号

[000104560]

1. 変更年月日

1990年 8月31日

[変更理由]

新規登録

住 所

長野県松本市芳野19番48号

氏 名

キッセイ薬品工業株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**